



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-52028704-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-52028704-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LENVATIB / LENVATINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, LENVATINIB 4 mg – 10 mg, aprobada por Certificado N° 58.904.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LENVATIB / LENVATINIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS, LENVATINIB 4 mg – 10 mg, el nuevo proyecto de rótulos obrantes en los documentos: Rótulo primario 4 mg: IF-2019-80672618-APN-DERM#ANMAT – Rótulo primario 10 mg: IF-2019-80672580-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 4 mg: IF-2019-80672546-APN-DERM#ANMAT – Rótulo secundario 10 mg: IF-2019-80672461-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-80672684-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF2019-80672729-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.904, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-52028704-APN-DGA#ANMAT



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

630257
LENVATIB
LENVATINIB 4 mg
Cápsulas duras

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO

LENVATIB
LENVATINIB 4 mg
Cápsulas duras

Envases conteniendo 30 cápsulas duras.

Lote

Vencimiento

LABORATORIO VARIFARMA S.A.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

Firma
Fecha

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-52028704- VARIFARMA - Rotulo primario - Certificado N58904.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.06 07:42:32 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.06 07:42:32 -03'00'

	<p style="text-align: center;">LENVATIB LENVATINIB 10 mg Cápsulas duras</p>
<p>PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO</p>	

000258

LENVATIB
LENVATINIB 10 mg
Cápsulas duras

Envases conteniendo 30 cápsulas duras.


Lote

Vencimiento

LABORATORIO VARIFARMA S.A.



IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT


 Director
 Laboratorio Varifarma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-52028704- VARIFARMA - Rotulo primario 10 mg - Certificado N58904

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.06 07:42:12 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.06 07:42:12 -03'00'



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

LENVATIB
LENVATINIB 4 mg
Cápsulas duras

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

CONSERVACIÓN

000280

Conservar a temperatura inferior a 30°C. En su envase original para protegerlo de la humedad.

PRESENTACIÓN

LENVATIB/LENVATINIB 4 mg, cápsulas duras. Envases conteniendo 30 cápsulas en blister

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 58904

Lote

Vencimiento

Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Provincia de Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

Firma
Nombre
Apellido
Lote
Fecha

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-52028704- VARIFARMA - Rotulo secundario 4 mg - Certificado N58904

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.06 07:41:55 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.06 07:41:56 -03'00'



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

LENVATIB
LENVATINIB 10 mg
Cápsulas duras

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

030261

LENVATIB
LENVATINIB 10 mg
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:	LENVATIB 10
Lenvatinib mesilato	12,250 mg
Carbonato de Calcio Liviano	84,000 mg
Celulosa Microcristalina PH-101	102,270 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	1,400 mg
Hidroxipropilcelulosa	5,600 mg
hidroxipropilcelulosa de Baja Sustitución	14,000 mg
Manitol (Polvo)	38,080 mg
Talco USP	22,400 mg
Hipromelosa	66,092 mg
Carragenina	0,601 mg
Cloruro de potasio	0,267 mg
Dióxido de Titanio	1,440 mg

Fern. Silvina A. Goñis
Ingeniero en Farmacia
Diplomada en Gestión

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

LENVATIB
LENVATINIB 10 mg
Cápsulas duras

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO

000002

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura inferior a 30°C. En su envase original para protegerlo de la humedad.

PRESENTACIÓN

LENVATIB/LENVATINIB 10 mg, cápsulas duras. Envases conteniendo 30 cápsulas en blister

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Lote
Vencimiento

Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Provincia de Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-52028704- VARIFARMA - Rotulo secundario 10 mg - Certificado N58904

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.06 07:41:17 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.06 07:41:19 -03'00'

**VARIFARMA**

Compromiso con la calidad

**LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

000263

**LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:	LENVATIB 4	LENVATIB 10
Lenvatinib mesilato*	4,900 mg	12,250 mg
Carbonato de Calcio Liviano	33,600 mg	84,000 mg
Celulosa Microcristalina PH-101	40,908 mg	102,270 mg
Dióxido de Silicio Coloidal	0,560 mg	1,400 mg
Hidroxipropilcelulosa	2,240 mg	5,600 mg
hidroxipropilcelulosa de Baja Sustitución	5,600 mg	14,000 mg
Manitol (Polvo)	15,232 mg	38,080 mg
Talco USP	8,960 mg	22,400 mg
Hipromelosa	34,882 mg	66,092 mg
Carragenina	0,317 mg	0,601 mg
Cloruro de potasio	0,141 mg	0,267 mg
Dióxido de Titanio	0,760 mg	1,440 mg

*Equivale a 4 mg de Lenvatinib y 10 mg de Lenvatinib respectivamente.

ACCIÓN TERAPÉUTICAFarm. Silvina M. Sosis
M.N. 14140/0
Director Técnico
Laboratorio Varifarma S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

Antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01XE29

INDICACIONES

600204

Carcinoma Diferenciado de Tiroides

Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma diferenciado de tiroides (CDT papilar, folicular o de células Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al tratamiento con yodo radioactivo (RAI).

Carcinoma de células renales

Está indicado en combinación con everolimus para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal avanzada del carcinoma de células (CCR) después de una terapia previa con factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Carcinoma hepatocelular

Está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma hepatocelular (CHC) avanzado o irreseccable que no han recibido tratamiento sistémico previo. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Propiedades farmacodinámicas

Es un inhibidor de múltiples quinastas que ha mostrado principalmente propiedades antiangiogénicas *in vitro* e *in vivo*, y también se observó inhibición directa del crecimiento tumoral en modelos *in vitro*.

Mecanismo de acción

Lenvatinib es un inhibidor de los receptores tirosina-quinasa (RTK) que inhibe selectivamente la actividad quinasa de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4), además de otros RTK relacionados con las vías oncogénicas y proangiogénicas como los receptores del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) FGFR1, 2, 3 y 4, y el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) PDGFR α , KIT y RET. Además, Lenvatinib mostró actividad antiproliferativa en líneas celulares de carcinoma hepatocelulares

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO

dependientes de la señalización del FGFR activada con una inhibición concurrente de la fosforilación del sustrato 2 α del receptor de FGR (FRS2 α).

La combinación de lenvatinib y everolimus mostró un aumento de la actividad antiangiogénica y antitumoral, como lo demuestra la disminución de la proliferación de células endoteliales humanas, la formación del tubo y la señalización de VEGF in vitro y del volumen tumoral en modelos de xenoinjerto en ratón de células renales humanas, que fue mayor que con cada uno de los medicamentos por separado.

Aunque no se ha estudiado directamente con lenvatinib, se postula que el mecanismo de acción en la hipertensión está mediado por la inhibición de VEGFR2 en las células del endotelio vascular. Del mismo modo, aunque no se ha estudiado directamente, se postula que el mecanismo de acción en la proteinuria está mediado por la regulación a la baja de VEGFR1 y VEGFR2 en los podocitos del glomérulo.

El mecanismo de acción en el hipotiroidismo no está totalmente elucidado.

Eficacia clínica*Cáncer diferenciado de tiroides*

Se realizó un estudio clínico 1 (2:1) multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo que se llevó a cabo en 392 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides resistente a yodo radioactivo con revisión centralizada independiente de la evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad en los 12 meses previos (+1 mes de margen) a la inclusión en el estudio. Confirmado por revisión radiológica independiente. El "refractario al yodo radioactivo" (RAI) se definió como una o más lesiones medibles bien sin absorción de yodo o con progresión pese al tratamiento con yodo radioactivo (RAI), la captación de yodo con progresión dentro de los 12 meses de la terapia con RAI, o como presentar una actividad acumulada del RAI >600 mCi o 22 GBq con la última dosis al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Lenvatinib 24 mg una vez al día (n = 261) o placebo (n = 131) hasta la progresión de la enfermedad. La aleatorización se estratificó según la zona geográfica (, antes del tratamiento dirigido al VEGF/VEGFR (los pacientes podían haber recibido 0 o 1 tratamiento previo dirigido al VEGF/VEGFR), y la edad (≤ 65 años o >65 años). El criterio de valoración principal de la eficacia fue la supervivencia sin progresión (SSP) tal como lo determinó la revisión radiológica independiente en condiciones de enmascaramiento mediante los criterios de evaluación de la respuesta

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
La Pájaros Varifarma S.A.
Página 266 de 395

PROYECTO DE PROSPECTO

000266

en tumores sólidos (RECIST) 1.1. Se requirió una revisión independiente para confirmar la progresión de la enfermedad antes de suspender a los pacientes de la fase de aleatorización del estudio.

Los criterios de valoración secundarios de la eficacia fueron la tasa global de respuesta y la supervivencia global. Los pacientes del grupo de placebo podían optar por recibir tratamiento con lenvatinib en el momento que se confirmase la progresión de la enfermedad.

De los 392 pacientes aleatorizados, el 51% eran hombres, la edad media era de 63 años, el 40% tenía 65 años o más, el 79% era blanco, el 54% tenía un estado de rendimiento (PSE) del Grupo de Oncología Cooperativa del Este (ECOG) de 0, y el 24% había recibido un tratamiento dirigido al VEGF/VEGFR. Las metástasis estaban presentes en un 99% de los pacientes: pulmonar en el 89%, de los ganglios linfáticos en el 52%, ósea en el 39%, hepática en el 18% y cerebral en el 4%. Los diagnósticos histológicos fueron cáncer papilar de tiroides (66%) y cáncer folicular de tiroides (34%); de aquellos con histología folicular, el 44% tenía células de Hürthle y el 11% tenía subtipos de células claras. En el grupo de Lenvatinib, el 67% de los pacientes no demostraron la captación de yodo en ninguna exploración RAI en comparación con el 77% en el brazo de placebo. Además, el 59% de los pacientes en el grupo de Lenvatinib y el 61% de los pacientes en el grupo de placebo progresaron, según RECIST 1.1, dentro de los 12 meses anteriores a la terapia con I 131.

El 19.2% de los pacientes en el brazo de Lenvatinib y el 17.6% de los pacientes en el brazo de placebo recibieron una actividad acumulativa previa de > 600 mCi o 22 GBq I 131, con la última dosis administrada al menos 6 meses antes del ingreso al estudio. La mediana de la actividad acumulada del RAI administrado antes de la inclusión en el estudio fue de 350 mCi (12,95 GBq).

Se demostró una prolongación estadísticamente significativa de la SSP en los pacientes tratados con lenvatinib frente a aquellos tratados con placebo (Tabla x; $p < 0,0001$). Tras la confirmación de progresión de la enfermedad por parte de la revisión independiente, 83% pacientes aleatorizados a placebo fueron transferidos a recibir lenvatinib sin enmascaramiento en el momento del análisis principal de la eficacia.

La tasa de respuesta objetiva (respuesta completa [RC] más respuesta parcial [RP]) por parte de la revisión radiológica independiente fué significativamente mayor ($p < 0,0001$) en el grupo tratado con lenvatinib (64,8%) que en el grupo tratado con placebo (1,5%).

608267

PROYECTO DE PROSPECTO

En el grupo tratado con lenvatinib, cuatro (1,5%) pacientes obtuvieron una RC y 165 pacientes (63,2%) tuvieron una RP, mientras que ningún paciente tratado con placebo presentó una RC y 2 (1,5%) pacientes presentaron una RP.

La mediana de tiempo hasta la primera reducción de dosis fue de 2,8 meses. La mediana de tiempo hasta la respuesta objetiva fue de 2,0 (IC del 95%: 1,9, 3,5) meses; sin embargo, de los pacientes que experimentaron una respuesta completa o parcial a lenvatinib, se observó que el 70,4% desarrolló la respuesta en los 30 días posteriores a la administración de la dosis de 24 mg.

El análisis de la supervivencia global fue confuso por el hecho de que a los pacientes tratados con placebo con progresión de la enfermedad confirmada se les brindó la oportunidad de recibir tratamiento con lenvatinib sin enmascaramiento. No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global entre los grupos de tratamiento en el momento del análisis principal de la eficacia (HR=0,73; IC del 95%: 0,50-1,07, p=0,1032). Ni el grupo de lenvatinib ni el grupo transferido de placebo alcanzó la mediana de SG.

Tabla 1 - Resultados de la eficacia

	Lenvatinib N=261	Placebo N=131
Supervivencia sin progresión (SSP)^a		
Número de progresiones o muertes (%)	107 (41,0)	113 (86,)
Enfermedad Progresiva	93 (36)	109 (83)
Muerte	14 (5)	4 (3)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	18,3 (15,1, NE)	3,6 (2,2, 3,7)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^b	0,21 (0,16, 0,28)	
Valor de p ^c	<0,0001	

PROYECTO DE PROSPECTO

Tasa de respuesta objetiva^a		
Número de pacientes con respuesta objetiva (%)	65%	2%
(IC del 95%)	(59%, 71%)	(0%, 4%3,6)
Valor de p ^d	<0,0001	
Supervivencia global^e		
Número de muertes (%)	71 (27)	47 (36)
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	NE (22,1, NE)	NE (20,3, NE)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^b	0,73 (0,50, 1,07)	

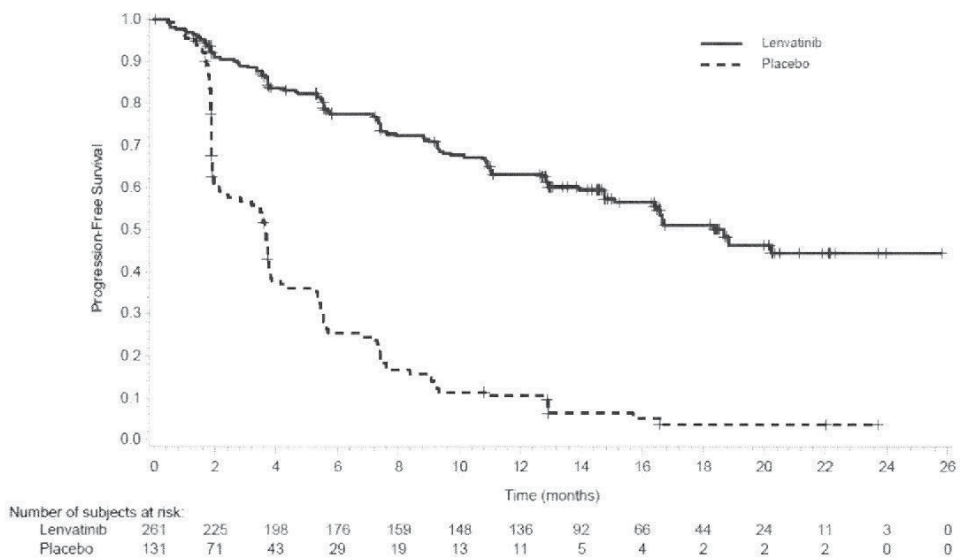
 VARIFARMA Compromiso con la calidad	LENVATIB LENVATINIB 4 y 10 mg Cápsulas Duras
PROYECTO DE PROSPECTO	

000269

Valor p ^b ,	0,10
------------------------	------

- a: Estudio radiológico independiente
- b: Estratificado por región (Europa frente a Norteamérica frente a Otra), grupo de edad (≤65 años frente a >65 años) y tratamientos dirigidos al VEGF/VEGFR previos (0 frente a 1).
- c: Prueba de log-rank estratificada por región (Europa vs América del Norte frente a otra), grupo de edad (≤65 años frente a > 65 años) y terapia dirigida a VEGF / VEGFR previa (0 vs 1)
- d: Prueba de chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel
- e: NE= no estimado

Figure 1: Kaplan-Meier Curvas de Supervivencia sin progresión en Estudio Clínico 1



Cáncer de Células Renales

La eficacia se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado (1: 1: 1) (Estudio clínico 3), en el que 153 pacientes con CCR irreseccable avanzado o metastásico que habían recibido previamente un tratamiento anti-angiogénico recibieron Lenvatinib 18 mg por vía oral una vez al día con everolimus 5 mg por vía oral una vez al día, Lenvatinib 24 mg por vía oral una vez al día, o everolimus 10 mg por vía oral una vez al día. Los pacientes fueron estratificados según el nivel de hemoglobina (≤13 g/dl frente a >13 g/dl para los

270

PROYECTO DE PROSPECTO

hombres $\leq 11,5$ g/dl frente a $> 11,5$ g/dl para las mujeres) y el calcio sérico corregido (≥ 10 mg/dl frente a < 10 mg/dl).

La principal medida de resultado de eficacia fue la PFS evaluada por el investigador evaluada de acuerdo con RECIST 1.1.

De los 101 pacientes asignados al azar a Lenvatinib con everolimus o grupo de everolimus, 72% eran hombres, la edad media era 60 años, 31% eran mayores de 65 años y 96% eran blancos. Las metástasis estaban presentes en el 95% de los pacientes y la enfermedad avanzada irsecable estaba presente en el 5%. Todos los pacientes tenían un ECOG PS basal de 0 (54%) o 1 (46%) con una distribución similar en estos dos grupos de tratamiento. El Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) se observaron categorías de riesgo favorables, intermedias y pobres, respectivamente, en 24%, 37% y 39% de los pacientes con Lenvatinib con everolimus, y 24%, 38% y 38% de los pacientes con everolimus.

Los resultados de la eficacia del Estudio Clínico 3 se resumen en la Tabla 2 y en las Figuras 2 y 3. El efecto del tratamiento de la combinación en la SSP fue respaldado por una revisión retrospectiva independiente de las radiografías con un índice de riesgo observado (FC) de 0.43 (IC 95%: 0.24, 0,75) en comparación con el grupo de everolimus.

Tabla 2 - Resultados de la eficacia

	Lenvatinib 18 mg con Everolimus 5 mg N=51	Everolimus N=50
Supervivencia sin progresión (SSP)^a		
Número de eventos, n (%)	26 (51)	37 (74)
Enfermedad Progresiva	21 (41)	35 (70)
Muerte	5 (10)	2 (4)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	14,6 (5,9, 20,1)	5,5 (3,5, 7,1)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^b	0,37 (0,22; 0,62)	-
Lenvatinib con everolimus vs everolimus		
Supervivencia Gloval (SG)^c		
Número de muertos, n (%)	32 (63)	37 (74)

IF-2019-52425/13-APN-DGA#ANMAT
 M.N. 12151/13-1-18
 Directora Técnica
 Laboratorio Varifarma S.A.

**VARIFARMA**

Compromiso con la calidad

**LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras****PROYECTO DE PROSPECTO**

000271

Mediana de SG en meses (IC del 95%)	25 (16,4; 32,1)	15,4 (11,8; 20,6)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^b	0,67 (0,42; 1,08)	-
Lenvatinib con everolimus vs everolimus		
Tasa de respuesta objetiva (Confirmada)		
Número de pacientes con respuesta objetiva (%)	19 (37)	3 (6)
(IC del 95%)	(24,52)	(1,17))
Número de respuestas completas, n (%)	1 (2)	0
Número de respuestas parciales (%)	18 (35)	3 (6)

Las evaluaciones de los tumores se basaron en los criterios RECIST v1.1 para la progresión, pero solo se incluyen las respuestas confirmadas para ORR. Fecha límite de datos = 13 de junio de 2014

CI=intervalo de confianza

a: Las estimaciones puntuales se basan en el método de Kaplan-Meier y los IC del 95% se basan en la fórmula de Greenwood mediante la transformación log-log.

b: La relación de riesgo se basa en un modelo de regresión de Cox estratificado que incluye el tratamiento como factor covariable y la hemoglobina y el calcio sérico corregido como estratos.

c: Fecha límite de datos = 31 de julio de 2015

Figure 2: Kaplan-Meier Curvas SSP en Estudio Clínico 3

Farm. Silvana A. Gosis
IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

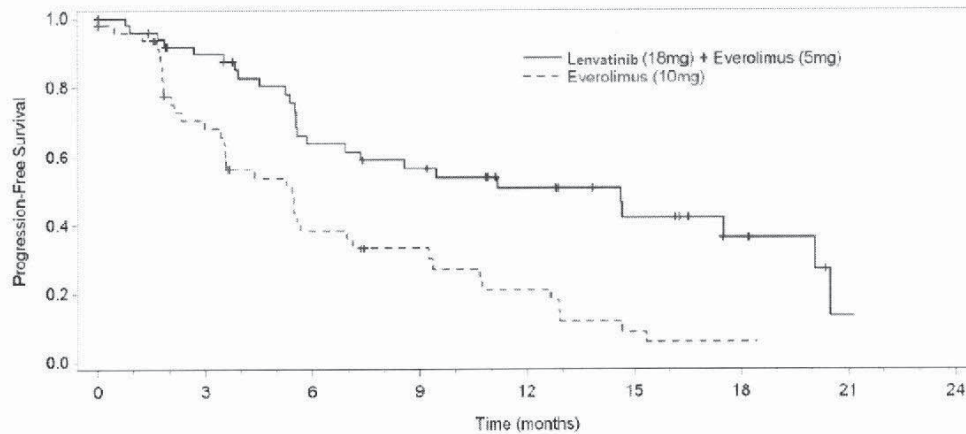
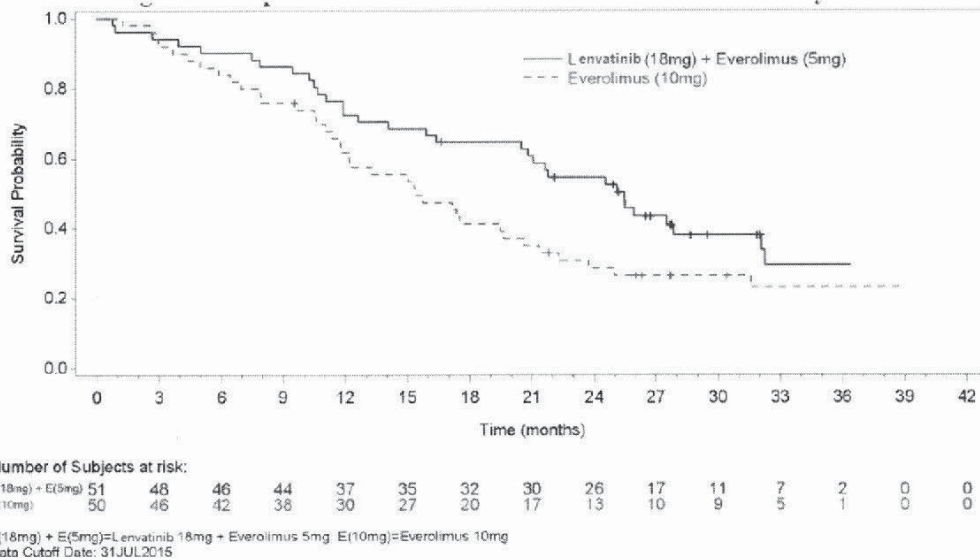


Figure 3: Kaplan-Meier Curvas para la Supervivencia Global en Estudio Clínico 3



Carcinoma Hepatocelular

La eficacia de Lenvatinib fue evaluada en un Estudio de forma aleatoria, abierta, multicéntrica en un estudio internacional (Estudio Clínico 2) realizado en pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable no tratado (CHC). El estudio incluyó adultos con

Child-Pugh A y Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) CHC en estadio C o B que eran inelegibles para la terapia local dirigida al hígado, presentaban un ECOG PS de 0 o 1, que no habían recibido antes terapia sistémica para el CHC y tenía al menos una lesión medible de acuerdo con RECIST modificado para CHC.

Los pacientes fueron aleatorizados (1: 1) para recibir Lenvatinib (12 mg para el peso corporal basal ≥ 60 kg u 8 mg para el peso corporal basal < 60 kg) por vía oral una vez al día o 400 mg de sorafenib por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad radiológica o toxicidad inaceptable. La aleatorización fue estratificado por región (occidental vs Asia-Pacífico), por la invasión macroscópica de la vena porta o diseminación extrahepática (sí vs no), ECOG PS (0 vs 1) y peso corporal (< 60 kg vs ≥ 60 kg). La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia general (SG). Estudio Clínico 2 fue diseñado para mostrar la no inferioridad de Lenvatinib a sorafenib para SG. Las medidas de resultado de eficacia fueron la supervivencia sin progresión (SSP) y la tasa de respuesta objetiva según RECIST modificado para el CHC.

Un total de 954 pacientes fue aleatorizado, un grupo de 478 pacientes recibieron Lenvatinib y un grupo de 476 sorafenib. Los datos demográficos de la población de estudio fueron: edad media de 62 años (rango: 20 a 88 años); 84% hombres; 69% asiáticos y 29% blancos; 63% ECOG PS de 0; y el 69% pesaba ≥ 60 kg. De los 590 (62%) pacientes con al menos un sitio de metástasis documentada el 52% tenía metástasis pulmonar, el 45% tenía metástasis a los ganglios linfáticos y el 16% tenía metástasis ósea.

La invasión macroscópica de la vena porta, la diseminación extrahepática o ambas estuvieron presentes en el 70% de pacientes. CHC se clasificó como Child-Pugh A y BCLC Etapa C en el 79% de los pacientes y Child-Pugh A y BCLC Etapa B en el 21% de los pacientes. Setenta y cinco por ciento (75%) de los pacientes tenían evidencia radiográfica de cirrosis al inicio del estudio. Factores de riesgo primarios documentados para el desarrollo de CHC fueron hepatitis B (50%), hepatitis C (23%), consumo de alcohol (6%), Otros (7%), y desconocidos (14%).

El Estudio Clínico 2 demostró que Lenvatinib no era inferior a sorafenib para la SG. El Estudio Clínico 2 no demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SG para los pacientes asignados al azar con Lenvatinib en comparación con los del grupo de sorafenib. Lenvatinib fue estadísticamente superior al sorafenib para PSS y ORR. Los resultados de eficacia se resumen en **Tabla 3** y **Figura 4**.

Tabla 3: Resultados de Eficacia en Carcinoma Hepatocelular

Farm. Silvana Gosis
14/06
IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio Varifarma S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

000274

	Lenvatinib	Sorafenib
	N=478	N=476
Supervivencia Global (SG)		
Número de muertos, n (%)	351 (73)	350 (74)
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	13,6 (12,1; 14,9)	12,3 (10,4; 13,9)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^a	0,92 (0,79; 1,06)	
Supervivencia sin progresión (SSP)^b (m RECIST)		
Número de Eventos (%)	311 (65)	323 (68)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	7,3 (5,6, 7,5)	3,6 (3,6, 3,7)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^b	0,64 (0,55 ; 0,75)	
Valor p	<0,001	
Tasa de respuesta objetiva^b (mRECIST)		
Tasa de respuesta objetiva (%)	41%	12%
Respuesta completa, n (%)	10 (2,1)	4 (0,8)
Respuesta Parcial, n (%)	184 (38,5)	55 (11,6)
IC 95%	(36%; 45%)	(10%; 16%)
Valor p	<0,001	
Supervivencia sin progresión (SSP)^b (RECIST 1:1)		
Número de Eventos (%)	307 (64)	320 (67)
Mediana de SSP en meses (IC del 95%)	7,3 (5,6, 7,5)	3,6 (3,6, 3,9)
Cociente de tasas instantáneas (HR) (IC del 95%) ^b	0,65 (0,56 ; 0,77)	
Tasa de respuesta objetiva^b (RECIST 1:1)		
Tasa de respuesta objetiva (%)	19%	7%
Respuesta completa, n (%)	2 (0,4)	1 (0,2)
Respuesta Parcial, n (%)	88 (18,4)	30 (6,3)
IC 95%	(15%; 22%)	(4%; 9%)

CI=intervalo de confianza; ECOG PS= Eastern Cooperative Oncology Group Performance

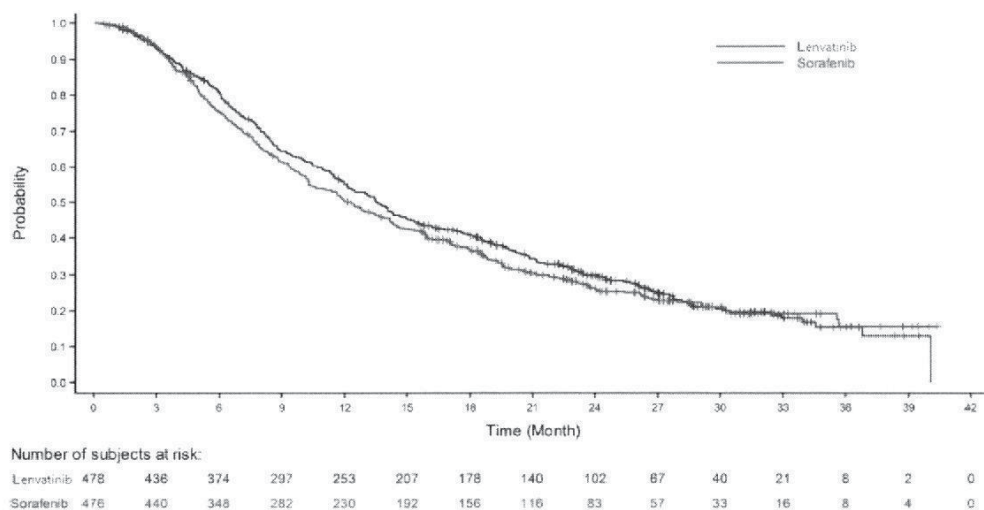
 IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT
 Farm. Silvina A. Basso
 M.N. 12151 / C.P. 4460
 Directora Técnica
 Laboratorio Varifarma S.A.

Status; HR = Cociente de tasas instantáneas; Sg = supervivencia Global.

^a Basado en el modelo estratificado de Cox. El margen de no inferioridad para la RH (Lenvatinib vs sorafenib) es de 1.08.

^B Por revisión independiente de radiología.

Figure 4: Kaplan-Meier Curvas para la Supervivencia Global en Estudio Clínico 2



Propiedades farmacocinéticas:

Se han estudiado los parámetros farmacocinéticos de lenvatinib en pacientes con tumores sólidos administrándose dosis únicas y múltiples de Lenvatinib una vez al día, la concentración plasmática máxima de Lenvatinib ($C_{m\acute{a}x}$) y el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) aumentó proporcionalmente en el rango de dosis de 3.2 mg (0.1 veces de dosis clínica recomendada de 24 mg) a 32 mg (1.33 veces la recomendada dosis clínica de 24 mg) con un índice de acumulación medio de 0,96 (20 mg) a 1,54 (6,4 mg).

Absorción

Lenvatinib se absorbe rápidamente tras la administración oral. El $t_{m\acute{a}x}$ se observa normalmente 1-4 horas después de la dosis. Los alimentos no afectan al grado de

Farm. Silviana Gosis
M.N. 25251
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

000276

absorción, pero disminuye la tasa de absorción y retrasan la media de $T_{m\acute{a}x}$ desde 2 horas a 4 horas.

Distribución

La unión *in vitro* de lenvatinib a las proteínas de plasma humano es elevada y oscila entre el 98% y el 99% (0,3-30 $\mu\text{g/ml}$, mesilato). Lenvatinib se unió principalmente a la albúmina y en menor medida a la alfa-1 glucoproteína ácida y la gammaglobulina.

In vitro, la unión a eritrocitos de lenvatinib a eritrocitos osciló entre el 0,59 y el 0,61 (0,1-10 $\mu\text{g/ml}$, mesilato).

Biotransformación

In vitro, la CYP3A4 demostró ser la isoforma predominante (>80 %) implicada en el metabolismo de lenvatinib mediado por el citocromo P450. No obstante, los datos *in vivo* indicaron que las vías no mediadas por el citocromo P450 representaron una porción significativa del metabolismo global de lenvatinib. Por consiguiente, *in vivo*, los inductores y los inhibidores de la CYP3A4 tuvieron un efecto mínimo sobre la exposición a lenvatinib (Ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

En los microsomas hepáticos humanos, la forma desmetilada de lenvatinib (M2) se identificó como el metabolito principal. M2' y M3', los metabolitos principales en las heces humanas, se formaron a partir de M2 y lenvatinib, respectivamente, por acción de la aldehído oxidasa.

En las muestras plasmáticas recogidas hasta 24 horas después de la administración, lenvatinib constituyó el 97% de la radioactividad en los radiocromatogramas plasmáticos mientras que el metabolito M2 representó un 2,5% adicional. Según el $AUC_{(0-\text{inf})}$, lenvatinib representó el 60% y el 64% de la radioactividad total en plasma y sangre, respectivamente.

Los datos de un estudio de excreción/balance de masa en humanos indican que lenvatinib se metaboliza ampliamente en los humanos. Las principales vías metabólicas en humanos fueron la oxidación por la aldehído oxidasa, la desmetilación mediante la CYP3A4, la conjugación de glutatión con la eliminación del grupo O-arilo (fracción

PROYECTO DE PROSPECTO

000277

clorofenilo), y las combinaciones de estas vías seguidas de más biotransformaciones (p. ej., glucuronidación, hidrólisis de la fracción de glutatión, degradación de la fracción cisteína, y reorganización intramolecular de los conjugados de cisteína y cisteiniglicina con la posterior dimerización). Estas vías metabólicas *in vivo* se alinean con los datos de los estudios *in vitro* realizados con biomateriales humanos.

Estudios de transportadores in vitro

Para los siguientes transportadores, se excluyó una inhibición clínicamente relevante teniendo en cuenta un valor de corte de $IC_{50} > 50 \times C_{max}$, no ligada.

Lenvatinib mostró actividades inhibitorias mínimas o nulas hacia las actividades transportadoras mediadas por la BCRP y la P-gp. De igual modo, no se observó ninguna inducción de la expresión del ARNm de la P-gp.

Lenvatinib mostró un efecto inhibitor mínimo o nulo sobre el OATP1B3. En el citosol hepático humano, lenvatinib no inhibió la actividad del aldehído oxidasa.

Eliminación

Las concentraciones plasmáticas disminuyen biexponencialmente tras la $C_{máx}$. La semivida exponencial terminal media de lenvatinib es aproximadamente de 28 horas.

Metabolismo

Las principales vías metabólicas para lenvatinib en humanos se identificaron como enzimáticas (CYP3A y aldehído oxidasa) y procesos no enzimáticos.

Excreción

Tras diez días después de una única administración de lenvatinib radiomarcado, aproximadamente el 64% y el 25 % mercado radioactivo fueron eliminados en las heces y la orina, respectivamente. El metabolito M3' fue el analito predominante en las heces (~17% de la dosis), seguido de M2' (~11% de la dosis) y M2 (~4,4% de la dosis).

Linealidad/No linealidad*Proporcionalidad de la dosis y acumulación*

PROYECTO DE PROSPECTO

En los pacientes con tumores sólidos que recibieron dosis únicas y múltiples de lenvatinib una vez al día, la exposición a lenvatinib (C_{max} y AUC) aumentó en proporción directa a la dosis administrada en el rango de 3,2 a 32 mg una vez al día.

Lenvatinib muestra una acumulación mínima en el estado estacionario. Por encima de este rango, la mediana del índice de acumulación osciló entre 0,96 (20 mg) y 1,54 (6,4 mg).

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de lenvatinib tras una dosis única de 10 mg se evaluó en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh A y Child-Pugh B, respectivamente). La farmacocinética de una dosis de 5 mg en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C). En comparación con los pacientes sanos, el AUC_{0-inf} de Lenvatinib fue del 119%, 107% y 180% de los valores normales en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, respectivamente. Se desconoce si hay un cambio en la unión a las proteínas plasmáticas en los sujetos con insuficiencia hepática. (Ver sección Posología y Forma de Administración).

El clearance oral aparente de Lenvatinib en pacientes con CHC y con insuficiencia hepática leve fue similar a los pacientes con CHC y con insuficiencia hepática moderada.

Tumor

Pacientes con CHC del estudio clínico 2 tuvieron un 13% menos de lenvatinib CL / F que los pacientes con otros tipos de cáncer.

Peso corporal

Las exposiciones a lenvatinib en pacientes con CHC del estudio clínico 2 fueron comparables entre aquellos peso <60 kg que recibieron una dosis inicial de 8 mg y aquellos ≥60 kg que recibieron una dosis inicial de 12 mg.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de lenvatinib tras una dosis única de 24 mg se evaluó en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60-89 mL/min), en pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-59 mL/min), y en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30

PROYECTO DE PROSPECTO

600279

mL/min), y se comparó con pacientes sanos . No se estudió a pacientes con insuficiencia renal terminal.

El AUC_{0-inf} para sujetos con insuficiencia renal fue similar en comparación con los sujetos sanos.

La exposición a lenvatinib, según los datos del AUC_{0-inf} fue del 101%, 90% y 122% de la normalidad en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. Se desconoce si hay un cambio en la unión a las proteínas plasmáticas en los sujetos con insuficiencia renal. (Ver sección Posología y Forma de Administración).

Edad, sexo, peso, raza

La edad, el sexo y la raza no tuvieron un efecto significativo en el clearance oral aparente (CL / F).

Población pediátrica

No se han estudiado pacientes pediátricos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

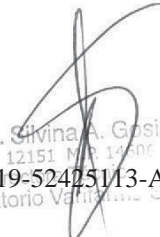
El tratamiento con LENVATIB debe ser iniciado y supervisado por un profesional sanitario con experiencia en la administración de tratamientos antineoplásicos.

PosologíaCarcinoma Diferenciado de Tiroides

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 24 mg (dos cápsulas de 10 mg y una cápsula de 4 mg) una vez al día. La dosis diaria debe modificarse según corresponda de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis.

Las cápsulas deben tomarse todos los días a la misma hora. Si el paciente olvida una dosis y no puede tomarla en las 12 horas siguientes, debe omitirse dicha dosis y tomar la siguiente en el horario habitual.

Carcinoma de células renales



Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA
Compromiso con la calidad

LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE PROSPECTO

000280

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 18 mg (una cápsula de 10 mg y dos cápsulas de 4 mg) una vez al día en combinación con 5 mg de everolimus una vez al día. Las dosis diarias de lenvatinib y, en caso necesario, de everolimus se deben modificar según corresponda de acuerdo con el plan de control de la toxicidad/dosis.

Si el paciente olvida una dosis y no puede tomarla en las 12 horas siguientes, se debe omitir dicha dosis y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.

Carcinoma hepatocelular

La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal de < 60 kg y 12 mg (tres cápsulas de 4 mg) una vez al día para pacientes con un peso corporal de \geq 60 kg. Los ajustes de dosis se basan exclusivamente en las toxicidades observadas y no solo en los cambios de peso corporal durante el tratamiento. La dosis diaria se debe modificar, cuando sea necesario, de acuerdo al plan de control de la toxicidad/dosis.

Si el paciente olvida una dosis y no puede tomarla en las 12 horas siguientes, se debe omitir dicha dosis y tomar la siguiente dosis a la hora habitual.

El tratamiento se debe mantener mientras se observen beneficios clínicos o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Con objeto de evitar la interrupción del tratamiento con lenvatinib o la reducción de la dosis, se debe administrar previamente algún tratamiento o terapia para evitar las náuseas, los vómitos y la diarrea.

La toxicidad gastrointestinal se debe tratar activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción o insuficiencia renal (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Ajuste de la dosis

El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, el ajuste o la suspensión del tratamiento con lenvatinib o combinado. (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Las reacciones adversas de leves a moderadas (p. ej., grado 1 o 2) no precisan normalmente la interrupción de lenvatinib o combinado, salvo que sean intolerables para el paciente pese a la administración de un

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT
Farm. Silvana A.
M.N. 12151 M.P.
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.
Página 281 de 395

PROYECTO DE PROSPECTO

030287

tratamiento óptimo. Las reacciones adversas graves (p. ej., grado 3) o intolerables precisan la interrupción de lenvatinib hasta que mejoren a grado 0-1 o valor inicial.

En cuanto a las toxicidades asociadas a lenvatinib (ver tabla 4), tras la remisión/mejoría de una reacción adversa a grado 0-1 o valor inicial, se reanudará el tratamiento a una dosis reducida de lenvatinib tal como se indica en la Tabla 5).

Para las toxicidades que se piense que están asociadas a everolimus, se debe interrumpir, reducir a una pauta cada dos días o suspender el tratamiento (ver la ficha técnica de everolimus para más información sobre las reacciones adversas específicas).

Para las toxicidades que se piense que están asociadas tanto a lenvatinib como a everolimus, se debe reducir la dosis de lenvatinib (ver Tabla 5) antes de reducir la de everolimus. **Tabla -Reacciones adversas que requieren la modificación de la dosis de lenvatinib**

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis de Lenvatinib		
Hipertensión arterial	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir para el grado 3 que persiste a pesar de Tratamiento antihipertensivo óptimo. • Reanudar a una dosis reducida cuando la hipertensión es controlado a menor o igual que el Grado 2. 		
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar permanentemente 		
Proteinuria	≥ 2 g/24 horas	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir hasta que sea menor o igual a 2 gramos de Proteinuria por 24 horas. • Reanudar a una dosis reducida. • Discontinuar permanentemente por síndrome nefrótico 		

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT

 Farm. Silvina A. Gosis
 M.N. 12151
 Director
 Laboratorio S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

000282

Disfunción o insuficiencia renal	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir hasta que mejore a Grado 0 a 1 o línea de base. • Reanudar a una dosis reducida o discontinuar dependiendo de la severidad y persistencia de la insuficiencia renal. 		
Disfunción cardíaca	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir hasta que mejore a Grado 0 a 1 o línea de base. • Reanudar a una dosis reducida o suspenda dependiendo de la severidad y persistencia de la reacción adversa. 		
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Discontinuar permanentemente 		
Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)	Cualquier grado	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir hasta que esté completamente resuelto. • Reanudar a una dosis reducida o suspender dependiendo de la severidad y persistencia de los síntomas neurológicos. 		
Hepatotoxicidad	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Retener hasta que mejore a Grado 0 a 1 o línea de base. • Cualquiera reanudación a una dosis reducida o interrupción dependiendo de la gravedad y la persistencia de la 		

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT

 Farm. Savina Al Gosis
 M.N. 12151 M.P. 606
 Directora Técnica
 La Plata, Argentina S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

000283

		hepatotoxicidad. • Discontinuar de forma permanente por insuficiencia hepática.		
Tromboembolias arteriales	Cualquier grado	• Discontinuar permanentemente		
Perforación Gastrointestinal (GI)	Cualquier grado	• Discontinuar permanentemente		
Formación de Fístula	Grado 3 o 4	• Discontinuar permanentemente		
Prolongación del intervalo QT	>500 ms o >60 ms de incremento de línea de base	• Interrumpir hasta que mejore a ≤ 480 ms o línea de base. • Reanudar a una dosis reducida.		
Otras Reacciones Adversas	Reacción adversa de grado 2 o 3 persistente o intolerable Anomalía de laboratorio de	• Interrumpir hasta que mejore a Grado 0, 1 o línea de base. • Reanudar a dosis reducida.		

IF 2019-52425113-APN-DGA#ANMAT

 Farm. S.A.
 M.N. 12191 y P. 14606
 Directora Técnica
 Laboratorio Varifarma S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

001204

	grado 4			
	Reacción Adversa de Grado 4	• Discontinuar permanentemente		

* Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.0.

Tabla 5 Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria de lenvatinib recomendada en CDT

Nivel de dosis	Dosis diaria	Número de cápsulas
Dosis diaria recomendada	24 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Primera reducción de la dosis	20 mg una vez al día por vía oral	Dos cápsulas de 10 mg
Segunda reducción de la dosis	14 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg
Tercera reducción de la dosis	10 mg una vez al día por vía oral ^a	Una cápsula de 10 mg

^a Se deben considerar reducciones de dosis adicionales en función de cada paciente, puesto que se dispone de datos limitados sobre las dosis inferiores a 10 mg.

Tabla 6 Modificaciones de la dosis a partir de la dosis diaria DE LENVATINIB recomendada en CCR^a

Nivel de dosis	Dosis diaria	Número de cápsulas
Dosis diaria recomendada	18 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10mg más dos cápsulas de 4 mg
Primera reducción de la dosis	14 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg más una cápsula de 4 mg

PROYECTO DE PROSPECTO

Segunda reducción de la dosis	10 mg una vez al día por vía oral	Una cápsula de 10 mg
Tercera reducción de la dosis	8 mg una vez al día por vía oral ^a	Dos cápsulas de 4 mg

^a Se dispone de datos limitados sobre las dosis inferiores a 8 mg.

Tabla 7 Modificaciones de dosis con respecto a la dosis diaria de lenvatinib recomendada en pacientes con CHC

Dosis inicial	≥60 kg PC 12 mg (tres cápsulas de 4 mg una vez al día por vía oral)	<60 kg PC 8 mg (dos cápsulas de 4 mg una vez al día por vía oral)
Primera aparición ^c	8 mg (dos cápsulas de 4 mg) una vez al día por vía oral	4 mg (una cápsula de 4 mg) una vez al día por vía oral
Segunda aparición (misma reacción o nueva reacción)	4 mg (una cápsula de 4 mg) una vez al día por vía oral	4 mg (una cápsula de 4 mg) días alternos por vía oral
Tercera aparición (misma reacción o nueva reacción)	4 mg (una cápsula de 4 mg) días alternos por vía oral	Suspender

Cuando se administra Lenvatinib en combinación con everolimus para el tratamiento del carcinoma de células renales, se debe reducir primero la dosis de Lenvatinib y luego la dosis de everolimus por las reacciones adversas de ambos.

Consulte el prospecto de de everolimus para obtener información adicional sobre la modificación de la dosis.

Modificación de Dosis por Daño Renal

Farm. Sil...
 M.N. 12151...
 Directora Técnica
 Laboratorio Varifarma S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

UVT 288

La dosis recomendada de Lenvatinib para pacientes con DTC y CCR y insuficiencia renal grave (clearance de creatinina inferior a 30 ml / min calculada mediante la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real) es: (ver Precauciones)

CDT: 14 mg vía oral una vez al día

CCR: 10 mg vía oral una vez al día

Modificación de Dosis por Daño Renal

La dosis recomendada de Lenvatinib para pacientes con DTC y CCR y insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es:

CDT: 14 mg vía oral una vez al día

CCR: 10 mg vía oral una vez al día

Poblaciones especialesPoblaciones de edad avanzada

En el estudio clínico 1 en CDT, el 45% de los pacientes tenía ≥ 65 años de edad y el 11% tenían ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y lo más jóvenes.

De los 62 pacientes que recibieron Lenvatinib con everolimus en el Estudio 3, el 36% tenía 65 años o más. Estas conclusiones están limitadas al pequeño tamaño de la muestra; aunque igualmente no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los más jóvenes.

De los 476 pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) que recibieron Lenvatinib in un Estudio Clínico 2 en CHC, 44% tenían ≥ 65 años de edad y 12% tenía ≥ 75 años de edad. En el caso de las diferencias en la seguridad y eficacia estos pacientes y lo pacientes ≥ 65 años. Los pacientes de ≥ 75 años demostraron una tolerancia reducida a Lenvatinib.

Pacientes con hipertensión arterial

La tensión arterial debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib, y debe vigilarse periódicamente durante el tratamiento (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo). Consultar también la sección Reacciones adversas.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es recomendado ajustar la dosis a pacientes con CHC y con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh). No es recomendable ajustar la dosis en pacientes con CHC con moderada (clase B Child-Pugh) o con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh).. No se recomienda un ajuste de la dosis para pacientes con DTC o RCC y insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). Las concentraciones de Lenvatinib pueden incrementarse en pacientes con CDT o CCR e insuficiencia hepática grave. Puede que sea necesario reducir aún más la dosis en pacientes con CDT o CCR y con insuficiencia hepática grave. (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Pacientes con insuficiencia renal

No es recomendado ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60-89 mL/min) o moderada (CLcr 30-59 mL/min). La concentración de Lenvatinib puede ser incrementada en los pacientes con CDT, CCR y con insuficiencia renal grave (CLcr15-29 mL/min).. Puede que sea necesario reducir la dosis en pacientes con CCR, CDT y con insuficiencia renal grave. No es recomendada la dosis de Lenvatinib en pacientes con CHC y con insuficiencia renal grave. . No se ha estudiado a los pacientes con insuficiencia renal terminal; por tanto, no se recomienda el uso de lenvatinib en estos pacientes. (Ver **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA**)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la Fórmula.

Lactancia (Ver sección Fertilidad, Embarazo y lactancia).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Hipertensión arterial


Farm. Silvia A. Gosis
M.N. 12151 / M.P. 44606
Dir. **IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT**
Laboratorio Varifarma S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

040188

En el Estudio Clínico 1 en CDT, se informó hipertensión en el 73% de los pacientes que recibieron Lenvatinib 24 mg por vía oral una vez al día y en el Estudio Clínico 2 en CHC se informó el 45% de los pacientes que recibieron Lenvatinib 8 mg o 12 mg por vía oral una vez al día.

La media de tiempo hasta la aparición o empeoramiento de la hipertensión fue de 16 días para los pacientes del Estudio Clínico 1 y 26 días para los pacientes del Estudio Clínico 2. La incidencia de hipertensión grado 3 fue del 44% para el Estudio Clínico 1 y del 24 % para el Estudio Clínico 2 . La hipertensión grado 4 fue inferior al 1 % en el Estudio Clínico 1 y no se reportó hipertensión grado 4 en el Estudio Clínico 2

En el Estudio 3 en CCR, se notificó hipertensión en el 42 % de los pacientes que recibieron Lenvatinib 18 mg por vía oral una vez al día con everolimus. La media de tiempo hasta la aparición o empeoramiento de la hipertensión fue de 35 días. La incidencia de hipertensión grado 3 fue del 13% de los pacientes y la presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg ocurrió en el 29% de los pacientes y la presión arterial diastólica ≥ 100 mmHg ocurrió en el 21% (ver **Reacciones adversas**).

Se han reportado complicaciones graves de hipertensión mal controlada.

Se han notificado casos de hipertensión arterial en pacientes tratados con lenvatinib, normalmente al principio del tratamiento (Ver sección Reacciones adversas). La tensión arterial (TA) debe estar bien controlada antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib y, si se sabe que los pacientes son hipertensos, deben estar tomando una dosis estable de un tratamiento antihipertensor durante al menos 1 semana antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib. La detección temprana y el control eficaz de la hipertensión arterial son importantes para minimizar la necesidad de interrumpir o reducir la dosis. La administración de los medicamentos antihipertensivos se debe comenzar tan pronto como se confirme TA (tensión arterial) elevada. La TA debe vigilarse tras una semana de tratamiento con lenvatinib, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, posteriormente, una vez al mes. La elección del tratamiento antihipertensivo debe personalizarse conforme a las circunstancias clínicas de cada paciente y a la práctica clínica habitual. En el caso de los sujetos previamente normotensos, se debe comenzar la monoterapia con una de las clases de antihipertensivos cuando se observe TA elevada. En el caso de los pacientes que ya tomen medicación antihipertensiva, se puede aumentar la dosis del medicamento antihipertensivo que tome, si procede, o se debe añadir uno o más antihipertensivos de una clase diferente del antihipertensivo que esté tomando. Cuando sea necesario el control de la hipertensión arterial debe realizarse conforme a las recomendaciones de la Tabla 8.

Tabla8 Control recomendado de la hipertensión arterial

Nivel de tensión arterial (TA)	Acción recomendada
TA sistólica \geq 140 mmHg hasta $<$ 160 mmHg o TA diastólica \geq 90 mmHg hasta $<$ 100 mmHg	Continuar el tratamiento con lenvatinib e iniciar un tratamiento antihipertensivo, en caso que todavía no se administre o Continuar el tratamiento con lenvatinib y aumentar la dosis del tratamiento antihipertensivo actual o iniciar un tratamiento antihipertensivo adicional
TA sistólica \geq 160 mmHg o TA diastólica \geq 100 mmHg Pese a la administración de un tratamiento antihipertensivo óptimo	1. Suspender la administración de lenvatinib 2. Cuando la TA sistólica sea \leq 150 mmHg, la TA diastólica \leq 95 mmHg y el paciente haya recibido una dosis estable de antihipertensivos durante al menos 48 horas, reanudar la administración de lenvatinib a una dosis reducida (Ver sección Posología y forma de administración)
Consecuencias potencialmente mortales (hipertensión maligna, daño neurológico o crisis hipertensiva)	Se requiere una actuación inmediata. Suspender el tratamiento con lenvatinib e iniciar un tratamiento médico adecuado.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos mientras estén tomando lenvatinib y hasta un mes tras finalizar el tratamiento (Ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia). Actualmente se desconoce si lenvatinib aumenta el riesgo de acontecimientos tromboembólicos cuando se combina con anticonceptivos orales.

Proteinuria

En el Estudio Clínico 1 en CDT se informaron casos de proteinuria en el 34% de los pacientes tratados con Lenvatinib y en el Estudio Clínico 2 en CHC se informaron casos de proteinuria en el 26%. La incidencia de proteinuria grado 3 en los pacientes tratados

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 44606
Directora Técnica
Laboratorio

PROYECTO DE PROSPECTO

con Lenvatinib fue del 11% en el Estudio Clínico 1 en CDT y del 6 % en el Estudio Clínico 2 en CHC. En el Estudio Clínico 3 en CCR la proteinuria ocurrió en el 31% de los pacientes tratados con Lenvatinib y everolimus y 14% en pacientes que recibían everolimus. La incidencia de proteinuria grado 3 en los pacientes tratados con Lenvatinib y everolimus fue del 8% y de los tratados con everolimus fue del 2%. (ver **Reacciones adversas**).

Se debe monitorear la proteinuria antes del inicio del tratamiento y de forma periódica durante el mismo.

Se han notificado casos de proteinuria en pacientes tratados con lenvatinib, normalmente al principio del tratamiento (Ver sección Reacciones adversas). La proteinuria debe vigilarse periódicamente. Si se detecta proteinuria $\geq 2+$ en tira reactiva de orina, se debe obtener una muestra de proteína en orina de 24 horas, puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (Ver sección Posología y forma de administración). Se debe suspender lenvatinib en caso de síndrome nefrótico.

Disfunción e insuficiencia renal Se han notificado casos de disfunción renal e insuficiencia renal en pacientes tratados con lenvatinib (Ver sección Reacciones adversas). En el Estudio 1 en CTD, se informó casos de insuficiencia renal en 14% de los pacientes tratados con Lenvatinib y en el Estudio 2 en CHC, se informó un 7%. La incidencia de insuficiencia o deterioro renal de grado 3 a 5 fue del 3% en pacientes con CTD y del 2% en pacientes con CHC, incluyendo 1 muerte en cada estudio.

En el Estudio Clínico 3 en CCR, se produjo insuficiencia renal o insuficiencia renal en el 18% de los pacientes que recibieron Lenvatinib con everolimus, incluido el Grado 3 en el 10% de los pacientes (ver **Reacciones adversas**)

El factor de riesgo principal identificado fue diarrea, deshidratación y/o hipovolemia debida a la toxicidad gastrointestinal, se debe iniciar rápidamente el tratamiento para estos eventos. La toxicidad gastrointestinal debe tratarse activamente para reducir el riesgo de presentar disfunción renal o insuficiencia renal. Puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (Ver sección Posología y forma de administración)

Si los pacientes presentan insuficiencia renal grave, la dosis inicial de lenvatinib debe ajustarse (Ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

PROYECTO DE PROSPECTO

030291

Disfunción cardíaca

La disfunción cardíaca grave y mortal puede ocurrir con Lenvatinib. De acuerdo a un Estudio Clínico con 799 pacientes los cuales poseían DTC, RCC o HCC, disfunción cardíaca de grado 3 o superior (que incluye cardiomiopatía, disfunción ventricular izquierda o derecha, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia cardíaca, hipocinesia ventricular o disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda o más del 20% desde el inicio del estudio) ocurrió en el 3% de los pacientes tratados con Lenvatinib.

. Se debe vigilar a los pacientes para detectar cualquier síntoma o signo clínico de descompensación cardíaca, puesto que en ese caso puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (Ver sección Posología y forma de administración).

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR)

En un Estudio clínico realizado en 1823 pacientes que recibieron monoterapia de Lenvatinib, se reportaron 0,3% eventos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). . Es necesario realizar una resonancia magnética para confirmar el diagnóstico de SLPR. Se deben tomar las medidas adecuadas para controlar la tensión arterial (Ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo, Hipertensión arterial). En los pacientes con signos o síntomas de SLPR, puede que sea necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (Ver sección Posología y forma de administración). Tras la resolución, reanudar a una dosis reducida o interrumpir el tratamiento con Lenvatinib según la gravedad y persistencia de los síntomas neurológicos.

Hepatotoxicidad

De acuerdo a los estudios clínicos que incluyeron 1327 pacientes con tumores malignos distintos al CHC, los cuales fueron tratados con Lenvatinib, se produjeron reacciones adversas hepáticas graves en el 1,4% de los pacientes. Los eventos fatales, que incluyen insuficiencia hepática, hepatitis aguda y síndrome hepatorenal, ocurrieron en el 0,5% de los pacientes.

En CDT, Las reacciones adversas hepáticas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con lenvatinib son: aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa y aumento de la bilirrubina sérica. Se han notificado casos de insuficiencia hepática y hepatitis aguda (<1%; Ver sección

**VARIFARMA***Compromiso con la calidad***LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras**

030292

PROYECTO DE PROSPECTO

Reacciones adversas) en pacientes tratados con lenvatinib. Los casos de insuficiencia hepática fueron generalmente notificados en pacientes con metástasis hepáticas progresivas.

En el Estudio Clínico 2 en CHC, se informó que la encefalopatía hepática (incluida la encefalopatía hepática, encefalopatía, encefalopatía metabólica y el coma hepático) ocurrió en el 8% de los pacientes que fueron tratados con Lenvatinib y en el 3% en los pacientes que fueron tratados con sorafenib. La incidencia de encefalopatía hepática de grado 3 a 5 fue del 5% de los pacientes tratados con Lenvatinib y en el 2% de los pacientes tratados con sorafenib. La incidencia de insuficiencia hepática de grado 3 a 5 fue del 3% de los pacientes tratados con Lenvatinib y del 3% en los pacientes tratados con sorafenib. El 2% de los pacientes suspendió Lenvatinib y el 0,2% suspendió sorafenib debido a encefalopatía hepática y el 1% suspendió Lenvatinib o sorafenib debido a insuficiencia hepática.

Las mediciones de las pruebas funcionales hepáticas deben controlarse antes de iniciar el tratamiento, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y, posteriormente, una vez al mes mientras dure el tratamiento. Se debe controlar a los pacientes con CHC para detectar signos de insuficiencia hepática, incluida la encefalopatía hepática. En caso de hepatotoxicidad, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (Ver sección Posología y forma de administración).

Si los pacientes presentan insuficiencia hepática grave, debe adjuntarse la dosis inicial de lenvatinib (Ver sección Posología y forma de administración y Propiedades farmacocinéticas).

Tromboembolia arterial

Se han notificado casos de tromboembolias arteriales (accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto de miocardio) en pacientes tratados con lenvatinib o lenvatinib más everolimus (Ver sección Reacciones adversas). En el Estudio Clínico 3 en CCR la notificación fue del 2%, en el Estudio Clínico 2 en CHC fue de 2% y en el Estudio Clínico 1 en CDT fue del 5%. La incidencia de los eventos tromboembolias arteriales de grado 3 a 5 osciló entre el 2% y el 3% en todos los ensayos clínicos (Ver Reacciones Adversas). Lenvatinib no se ha estudiado en pacientes que han sufrido una tromboembolia arterial en los 6 meses previos y, por consiguiente, debe utilizarse con precaución en dichos pacientes. Se debe tomar una

PROYECTO DE PROSPECTO

000293

decisión terapéutica en función de la evaluación del riesgo/beneficio de cada paciente. Se debe suspender lenvatinib tras un acontecimiento trombótico arterial.

Hemorragia Han ocurrido casos de hemorragia grave asociada a los tumores, incluidos acontecimientos hemorrágicos mortales.

De acuerdo a los Estudios Clínicos (Estudio Clínico 1 en CDT, Estudio Clínico 3 en CCR y Estudio Clínico 2 en CHC) ocurrieron eventos hemorrágicos de cualquier grado en el 29% de los 799 pacientes tratado con Lenvatinib como monoterapia o en combinación con everolimus. Los eventos hemorrágicos informados con mayor frecuencia (todos los grados y ocurriendo en al menos en el 5% de los pacientes) fueron epistaxis y hematuria.

En el Estudio Clínico 1 en CDT, la incidencia de hemorragia grado 3 a 5 ocurre en el 2% de los pacientes que recibieron Lenvatinib, incluso hubo un caso de hemorragia intracraneal fatal entre los 16 pacientes que recibieron Lenvatinib que presentaban metástasis del SNC al inicio. En el Estudio 3 en CCR, la incidencia de hemorragia grado 3 a 5 ocurre en el 8 % de los pacientes tratados con Lenvatinib y everolimus, hubo un caso de hemorragia cerebral. En el Estudio Clínico 2 en CHC, la incidencia de hemorragia grado 3 a 5 ocurre en el 5% de los pacientes tratados con Lenvatinib, hubo 7 casos de eventos hemorrágicos fatales.

En la vigilancia postcomercialización, se observaron con más frecuencia hemorragias graves y mortales en la arteria carótida en los pacientes con carcinoma anaplásico de tiroides (CAT) u otros tipos de tumores. La seguridad y eficacia de Lenvatinib en pacientes con CAT no se ha demostrado en estudios clínicos. Se debe tener en cuenta el riesgo de hemorragia grave o mortal asociada con la invasión/infiltración tumoral en los vasos sanguíneos principales (p. ej., la arteria carótida) debido al posible riesgo de hemorragia grave asociado a la reducción del tamaño del tumor o a la necrosis tumoral tras el tratamiento con lenvatinib. Han ocurrido algunos casos de hemorragia secundaria a la reducción del tamaño del tumor y a la formación de fístulas, p. ej., fístulas traqueoesofágicas. Se han notificado casos de hemorragia intracraneal mortal en algunos pacientes con o sin metástasis cerebrales. También se han notificado hemorragias en sitios distintos del cerebro (p. ej., traqueales, intraabdominales, pulmonares).

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Página 294 de 395

PROYECTO DE PROSPECTO

000294

En caso de hemorragia, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (Ver sección Posología y forma de administración).

Perforación gastrointestinal y formación de fistulas

Se trataron 799 pacientes con Lenvatinib o con Lenvatinib combinado con everolimus, los siguientes Estudios Clínicos (Estudio Clínico 1 en CDT, Estudio Clínico 3 en CCR y Estudio Clínico 2 en CHC), se han notificado casos de perforación gastrointestinal o fistulas en 2% de los pacientes b (Ver sección Reacciones adversas). En la mayoría de los casos, la perforación gastrointestinal o las fistulas se produjeron en pacientes con factores de riesgo como, por ejemplo, radioterapia o cirugías previas. En caso de una perforación gastrointestinal de cualquier grado o fístula de grado 3 o 4, puede ser necesario interrumpir, ajustar o suspender la dosis (Ver sección Posología y forma de administración).

Prolongación del intervalo QT

En el Estudio Clínico 1 en CDT, se informó prolongación del intervalo QT/QTc en 9% de los pacientes tratados con Lenvatinib y la incidencia de la prolongación del intervalo QT>500 ms fue del 2% . En el Estudio Clínico 3 en CCR , el incremento del intervalo de QTc >60 ms fue del 11% en los pacientes que recibieron Lenvatinib combinado con everolimus y el intervalo QTc >500 ms fue del 6%. En el Estudio Clínico 2 en CHC, el incremento del intervalo de QTc >60 ms fue del 8% en los pacientes que recibieron Lenvatinib y el intervalo QTc >500 ms fue 2%.

La incidencia de hipotiroidismo grado 1 o 2 5 fue del 24% en pacientes tratados.

Se deben vigilar los electrocardiogramas de todos los pacientes, prestando especial atención a aquellos con síndrome del QT largo congénito, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias, así como en aquellos pacientes que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT, incluidos los antiarrítmicos de clase Ia y III. Se debe suspender el tratamiento con lenvatinib en caso de presentar prolongación del intervalo QT mayor de 500 ms. Se debe reanudar el tratamiento con lenvatinib a una dosis reducida cuando la prolongación del intervalo QTc haya remitido a <480 ms o al valor inicial.

Las alteraciones electrolíticas (p. ej., hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia) aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT; por tanto, las anomalías



LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE PROSPECTO

030295

electrolíticas deben controlarse y corregirse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Se debe considerar el control periódico de los ECG y de los electrolitos (magnesio, potasio y calcio) durante el tratamiento. Se deben vigilar los niveles de calcio en sangre al menos una vez al mes y se debe restituir la pérdida de calcio según sea necesario durante el tratamiento con lenvatinib. Se debe ajustar o interrumpir la dosis de lenvatinib según sea necesario en función de la gravedad, la presencia de cambios en el ECG y la persistencia de la hipocalcemia.

Alteración del tratamiento supresor de la hormona estimulante del tiroides (TSH)/Disfunción tiroidea

Lenvatinib altera la supresión tiroidea exógena, En el Estudio Clínico 1 en CDT, el 88% de todos los pacientes presentaron una concentración de TSH $\leq 0,5$ mU/L. En aquellos pacientes con TSH normal al inicio, se observó un aumento pos basal de la concentración de TSH $> 0,5$ mU/L en 57% de los pacientes tratados con Lenvatinib.

La incidencia de hipotiroidismo grado 1 o 2 5 fue del 24% en pacientes tratados con Lenvatinib en combinación con everolimus Estudio Clínico 3 en CCR y del 21% en pacientes tratados con Lenvatinib en el Estudio 2 en CHC.

En aquellos pacientes con una TSH normal o baja al inicio, se observó una elevación de la TSH después del inicio en el 70% de los pacientes que recibieron Lenvatinib en el Estudio Clínico 2 en CHC y en el 60% de los pacientes que recibieron Lenvatinib con everolimus en el Estudio Clínico 3 en CCR (ver Reacciones adversas).

Se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes tratados con lenvatinib (Ver sección Reacciones adversas). Se debe vigilar la función tiroidea antes de iniciar el tratamiento con lenvatinib y periódicamente durante el mismo. El hipotiroidismo se debe tratar según la práctica clínica habitual para mantener el estado eutiroideo.

Lenvatinib afecta el tratamiento supresor exógeno del TSH (Ver sección Reacciones adversas). Se deben controlar regularmente los niveles de la hormona estimulante del tiroides (TSH) y, cuando sea necesario, debe ajustarse la administración de la hormona tiroidea para alcanzar los niveles de TSH adecuados, de acuerdo con la necesidad terapéutica de los pacientes.

Diarrea

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT

Farm. Varifarma S.A.
M.N. 12157 P. 1606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

Se trataron 737 pacientes con Lenvatinib en los siguientes Estudios Clínicos (Estudio Clínico 1 en CDT y Estudio Clínico 2 en CHC), se notificaron el 49% de casos de diarrea en pacientes, incluidos los de grado 3 en un 6%.

En el Estudio Clínico 3 en CCR, se notificó un 81% de casos de diarrea en pacientes tratados con Lenvatinib combinado con everolimus, incluido el grado 3 en un 19%. La diarrea es la causa más frecuente de interrupción o reducción de dosis y la diarrea recurrió a pesar de la reducción de la dosis.

Se debe iniciar el tratamiento médico inmediato de la diarrea para evitar la deshidratación. Se debe retener y reanudar una dosis reducida al recuperarse. Se debe suspender o interrumpirse el tratamiento con Lenvatinib de acuerdo a la gravedad. Se debe suspender lenvatinib en caso de diarrea de grado 4 persistente a pesar del tratamiento médico. Complicaciones de la cicatrización de las heridas

La complicación de la cicatrización de las heridas, incluida la formación de fistulas y la dehiscencia de herida, puede ocurrir con Lenvatinib. Interrumpa Lenvatinib por al menos 6 días antes de la cirugía programada. Por tanto, la decisión de reanudar el tratamiento con lenvatinib después de una cirugía mayor se debe basar en el criterio clínico para una cicatrización de las heridas adecuada. Suspender de forma permanente Lenvatinib en pacientes con complicaciones de la cicatrización de las heridas.

Hipocalcemia

En el Estudio Clínico 1 en CDT, la hipocalcemia grado 3 a 4 ocurre en 9% de los pacientes tratados con Lenvatinib. En el 65% de los casos, la hipocalcemia mejoró o se resolvió después de la suplementación con calcio, con o sin interrupción o reducción de la dosis.

En el Estudio Clínico 3 en CCR, la hipocalcemia grado 3 a 4 ocurre en 6% de los pacientes tratados con Lenvatinib en combinación con everolimus. En el Estudio Clínico 2 en CHC, la hipocalcemia grado 3 ocurre en 0,8% de los pacientes tratados con Lenvatinib.

Se debe monitorear los niveles de calcio, al menos, una vez al mes y reponer según sea necesario durante el tratamiento de Lenvatinib. Interrumpir y ajustar la dosis de Lenvatinib en función de la gravedad.

PROYECTO DE PROSPECTO

6-1-2017

Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas (hasta 39 semanas), lenvatinib produjo cambios toxicológicos en varios órganos y tejidos asociados a los efectos farmacológicos previstos de lenvatinib, incluidos glomerulopatía, hipocelularidad testicular, atresia folicular ovárica, cambios gastrointestinales, cambios óseos, cambios en las glándulas suprarrenales (ratas y perros) y lesiones arteriales (necrosis fibrinoide arterial, degeneración medial o hemorragia) en ratas, perros y macacos.

Se observaron también concentraciones elevadas de transaminasas asociadas a signos de hepatotoxicidad en ratas, perros y macacos. Estos cambios toxicológicos fueron reversibles al final de un período de recuperación de 4 semanas en todas las especies de animales analizadas.

Genotoxicidad

Lenvatinib no fue genotóxico.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con lenvatinib.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Basándose en su mecanismo de acción y en los datos de los estudios de reproducción animal Lenvatinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de lenvatinib durante la organogénesis produjo mortalidad embrionaria, fetotoxicidad y teratogenicidad en ratas (malformaciones esqueléticas y externas fetales) y en conejos (malformaciones esqueléticas, viscerales y externas fetales). Estos hallazgos indican que lenvatinib tiene un potencial teratogénico, relacionado posiblemente con la actividad farmacológica de lenvatinib como agente antiangiogénico.

En ratas, lenvatinib y sus metabolitos se excretan en la leche.

Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para un feto.

La mujer en edad fértil debe utilizar un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Lenvatinib y durante al menos 30 días después de la última dosis.

Estudios de toxicidad en animales jóvenes

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT

M.N. 3151 P. 17606

Directora Técnica

Laboratorio Varifarma S.A.

Página 298 de 395

PROYECTO DE PROSPECTO

La administración oral diaria de Lenvatinib mesilato a ratas jóvenes durante 8 semanas a partir del día 21 posnatal (lo que equivale aproximadamente a una edad en humanos de 2 años) derivó en un retraso de crecimiento (disminución del aumento de peso corporal, disminución del consumo de alimentos y disminución del ancho y/o largo del fémur y la tibia) y retrasos secundarios en el desarrollo físico e inmadurez del órgano reproductivo a dosis ≥ 2 mg/kg (aproximadamente 1,2 a 5 veces la exposición clínica según el AUC a la dosis recomendada de 24 mg en humanos). La disminución de la longitud del fémur y la tibia persistió después de 4 semanas de recuperación. En general, el perfil toxicológico de Lenvatinib fue similar entre ratas jóvenes y adultas, sin embargo, en las etapas tempranas del tratamiento las ratas jóvenes experimentaron toxicidades que incluyeron dientes rotos en todas las dosis y mortalidad a dosis de 10 mg/kg/día (atribuida a lesiones duodenales primarias).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacciónMedicamentos que prolongan el intervalo QT

Se ha informado que Lenvatinib prolonga el intervalo QT / QTc. Evite la administración conjunta de Lenvatinib con medicamentos con un potencial conocido para prolongar el intervalo QT / QTc (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**)

Efecto de otros medicamentos sobre lenvatinibInhibidores de CYP3A4, P-GP Y BCRP

En un ensayo clínico específico, ketoconazol (400 mg durante 18 días) incrementó el AUC de Lenvatinib (administrado como una única dosis el día 5) en un 15% y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 19%.

Inhibidores de P-gp

En un ensayo clínico específico, rifampicina (600 mg como dosis única) incrementó el AUC de Lenvatinib (24 mg como dosis única) en un 31% y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 33%.

Inductores de CYP3A y P-gp

En un ensayo clínico específico, rifampicina (600 mg administrados una vez al día durante 21 días) disminuyó el ABC de Lenvatinib (una dosis única de 24 mg administrada el día 15) en un 18%. La $C_{m\acute{a}x}$ permaneció sin cambios.

Estudios in vitro con transportador:

Lenvatinib es un sustrato de P-gp y BCRP pero no un sustrato para el transportador de aniones orgánicos (OAT) 1, OAT3, polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1, OATP1B3, transportador de cationes orgánicos (OCT) 1, OCT2, extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1, MATE2 K o la bomba de exportación de sales biliares (BSEP).

Efecto de Lenvatinib sobre otros medicamentos

Farm. S. A. Gosis
M. D. 27. 1. 2019
Laboratorio Técnico
IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO*Estudios in vitro con sustratos de CYP o uridina difosfato glucuroniltransferasa (UGT)*

Lenvatinib inhibe CYP2C8, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 Y CYP3A. Lenvatinib no inhibe CYP2A6 y CYP2E1. Lenvatinib induce CYP3A, pero no induce CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6 y CYP2C9.

Lenvatinib inhibe UGT1A1, UGT1A4 y UGT1A9 *in vitro*, pero es probable que solo inhiba UGT1A1 *in vivo* en el tracto gastrointestinal basándose en la expresión de la enzima en los tejidos. Lenvatinib no inhibe UGT1A6, UGT2B7 o aldehído oxidasa. Lenvatinib no induce UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 o UGT2B7.

Estudios In vitro con sustrato de Transportadores

Lenvatinib no tiene potencial inhibidor MATE1, MATE2-K, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, BSEP, OATP1B1 o OATP1B3 *in vivo*.

Efecto de lenvatinib sobre otros medicamentos**Fertilidad, embarazo y lactancia**Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas y deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento con lenvatinib y como mínimo hasta un mes tras finalizar el tratamiento. Actualmente se desconoce si lenvatinib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por tanto, las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales orales deben usar también un método de barrera.

Embarazo

Según su mecanismo de acción y datos de estudio sobre reproducción realizados en animales, Lenvatinib puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

En estudios sobre reproducción realizada en animales, la administración oral de Lenvatinib durante la organogénesis a dosis inferiores a la recomendada en humanos produjo embriotoxicidad, fetotoxicidad y teratogenicidad en ratas y conejos (ver *Toxicidad embriofetal*). No hay datos disponibles que informen el riesgo asociado con el medicamento.

Farm. Silvana A. Gosis
IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

En la población general de EE. UU., El análisis de riesgo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

*Toxicidad embriofetal***Datos en Animales**

En un estudio de desarrollo embriofetal, la administración oral diaria de Lenvatinib mesilato a una dosis $\geq 0,3$ mg / kg (aproximadamente 0,14 veces la dosis humana recomendada de 24 mg según el área de superficie corporal (ASC) durante la organogénesis en ratas embarazadas derivó en reducciones dosis-dependientes del peso corporal fetal promedio, demora en las osificaciones fetales y aumentos dosis-dependientes en alteraciones fetales esqueléticas, viscerales y externas (anormalidades en la cola y edema parietal). Se observó una pérdida post-implantación superior al 80% a 1,0 mg/Kg/día (aproximadamente 0,5 veces la dosis recomendada en humanos según ASC).

La administración oral diaria de Lenvatinib mesilato durante la organogénesis en conejas preñadas derivó en alteraciones externas fetales (cola corta), viscerales (arteria subclavia retro-esofágica) y alteraciones esqueléticas en dosis superiores o iguales a 0,03 mg/kg (aproximadamente 0,03 veces la dosis en humanos de 24 mg según el ASC). En la dosis de 0,03 mg/kg, también se observó una mayor pérdida post-implantación, incluida una muerte fetal. Lenvatinib tuvo efectos abortivos en conejas, lo que derivó en abortos tardíos en aproximadamente un tercio de conejas tratadas en dosis de 0,5 mg/kg/día (aproximadamente 0,5 veces la dosis clínicamente recomendada de 24 mg según ASC).

No se debe utilizar lenvatinib durante el embarazo a no ser que sea claramente necesario y tras considerar detenidamente las necesidades de la madre y el riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si lenvatinib se excreta en la leche materna. En las ratas, lenvatinib y sus metabolitos se excretan en la leche en concentraciones mayores que en el plasma materno (Ver *Datos en Animales*).

Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los bebés amamantados, se aconseja a las mujeres que interrumpan la lactancia durante el tratamiento con Lenvatinib y por lo menos 1 semana después de la última dosis.

Datos en Animales

Después de la administración de Lenvatinib radiomarcado a ratas Sprague Dawley en lactancia, la radioactividad relacionada con Lenvatinib fue aproximadamente 2 veces

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO

000507

mayor (basada en el área bajo la curva (AUC)) en la leche en comparación con el plasma materno.

Fertilidad

Se desconocen los efectos en los humanos. No obstante, se ha observado toxicidad testicular y ovárica en ratas, perros y monos (Ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Hombres y mujeres en edad fértil

Pruebas de embarazo

La mujer antes de iniciar el tratamiento con Lenvatinib se debe verificar que no este embarazada.

Anticoncepción

Basado en el mecanismo de acción, Lenvatinib puede causar daño fetal cuando se lo administra a mujeres embarazadas

Mujeres

Se recomienda a las mujeres de edad fértil que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Lenvatinib y al menos 30 días después de la finalización del mismo.

Infertilidad

Lenvatinib puede reducir el índice de fertilidad en hombres y mujeres con capacidad reproductiva.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con Lenvatinib. Lenvatinib mesilato no fue mutagénico en el ensayo in vitro de mutación inversa en bacterias (Ames). Lenvatinib no fue clastogénico en el ensayo in vitro de timidina quinasa en linfoma de ratón, ni en el ensayo in vivo en micronúcleos de ratón.

No se realizaron estudios específicos en animales para evaluar el efecto de Lenvatinib en la fertilidad; sin embargo, resultados de estudios generales de toxicología en ratas, monos y perros sugieren que Lenvatinib tiene potencial de alterar la fertilidad. Los perros machos exhibieron hipocelularidad testicular del epitelio seminífero y células epiteliales seminíferas descamadas en el epidídimo a exposiciones de Lenvatinib aproximadamente 0,02 a 0,09 veces la exposición clínica recomendada de 24 mg de dosis según AUC a la dosis recomendada en humanos. Se observó atresia folicular ovárica en monos y ratas a exposición 0,2 a 0,8 veces y 10 a 44 veces la exposición

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12151 M.P. 11066
Directora Técnica
Laboratorio

Página 302 de 395

PROYECTO DE PROSPECTO

000302

clínica según el AUC a la dosis clínica recomendada de 24 mg una vez al día, respectivamente. Además se observó en monos una menor incidencia en la menstruación a exposiciones de Lenvatinib inferiores a la de los humanos a dosis clínica recomendada de 24 mg una vez al día.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de lenvatinib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña y se debe a ciertos efectos adversos como fatiga o mareos. Los pacientes que experimenten estos síntomas deben tener cuidado al conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Para las siguientes Reacciones adversas se deberá ver en Advertencias y Precauciones:

- Hipertensión
- Disfunción cardiaca
- Tromboembolia Arterial
- Hepatotoxicidad
- Disfunción e Insuficiencia renal
- Proteinuria
- Diarrea
- Perforación gastrointestinal y formación de fístulas.
- Prolongación del intervalo QT
- Hipocalcemia
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.
- Hemorragia
- Alteración del tratamiento supresor de la hormona estimulante de la tiroides/ Disfunción tiroidea.
- Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Experiencias en Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden

compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos de advertencias y precauciones reflejan la exposición a Lenvatinib como agente único en 261 pacientes con CDT (Estudio Clínico 1), 476 pacientes con CHC (Estudio Clínico 2) y Lenvatinib con everolimus en 62 pacientes con CCR (Estudio Clínico 3). Los datos de seguridad obtenidos en 1823 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron Lenvatinib como agente único en múltiples estudios clínicos se utilizaron para caracterizar mejor los riesgos de reacciones adversas graves. Entre los 1823 pacientes que recibieron Lenvatinib como agente único, la edad media fue de 61 años (20 a 89 años), el rango de dosis fue de 0,2 mg a 32 mg al día y la duración media de la exposición fue de 5,6 meses.

Los datos a continuación reflejan la exposición a 799 pacientes con Lenvatinib en un ensayo aleatorizados, con activo (Estudio Clínico 2 y Estudios Clínico 3) o en un ensayo aleatorizado, con placebo (Estudio Clínico 1). La duración media a la exposición a Lenvatinib en estos tres estudios fue desde los 6 a 16 meses. Los datos demográficos y la exposición para cada población de ensayos clínicos se describen en las subsecciones a continuación.

Cáncer diferenciado de tiroides

La seguridad de Lenvatinib se evaluó en el Estudio Clínico 1, en el que los pacientes con cáncer de tiroides diferenciado refractario al yodo radiactivo fueron asignados al azar (2: 1) a Lenvatinib (n = 261) o placebo (n = 131) [consulte Estudios clínicos (14.1)]. La duración media del tratamiento fue de 16,1 meses para lenvatinib. Entre los 261 pacientes que recibieron Lenvatinib, la edad media fue de 64 años, el 52% eran mujeres, el 80% eran blancas, el 18% eran asiáticos y el 2% eran negras; y el 4% eran hispanos / latinos.

Las reacciones adversas más comunes observadas en pacientes tratado con Lenvatinib ($\geq 30\%$) de acuerdo al orden de la frecuencia decreciente fueron hipertensión, fatiga, diarrea, artralgia/ mialgia, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis, cefaleas, vómitos, proteinuria, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, dolor abdominal y disfonía. Las reacciones severas más comunes (al menos 2%) fueron neumonía (4%), hipertensión (3%) y deshidratación (3%).

Las reacciones adversas llevaron a una reducción de dosis en un 68% de los pacientes que recibieron Lenvatinib; el 18% de los pacientes suspendió Lenvatinib por sus reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes (al menos 10%) que resultaron de la reducción de dosis de Lenvatinib fueron hipertensión (13%), proteinuria (11%), disminución del apetito (10%) y diarrea (10%); las reacciones

PROYECTO DE PROSPECTO

059304

adversas más comunes (al menos 1%) resultado de la suspensión de Lenvatinib fueron hipertensión (1%) y astenia (1%).

La **Tabla 9** presenta las reacciones adversas que ocurren con mayor frecuencia en un estudio doble ciego en pacientes tratados con Lenvatinib, que en pacientes que recibieron placebo.

Tabla 9: Reacciones Adversas que ocurren en pacientes con una diferencia de Grupo ($\geq 5\%$) en todos los grados o ($\geq 2\%$) en grado 3 y 4 en el Estudio Clínico 1 (CDT).

Reacciones Adversas	Lenvatinib 24 mg N=261		Placebo N=131	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Vascular				
Hipertensión ^a	73	44	16	4
Hipotensión	9	2	2	0
Gastrointestinal				
Diarrea	67	9	17	0
Nauseas	47	2	25	1
Estomatitis ^b	41	5	8	0
Vomitos	36	2	15	0
Dolor Abdominal	31	2	11	1
Constipación	29	0,4	15	1
Dolor Oral ^d	25	1	2	0
Sequedad Bucal	17	0,4	8	0
Dispepsia	13	0,4	4	0
General				

PROYECTO DE PROSPECTO


Fatiga ^e	67	11	35	4
Edema periférico	21	0,4	8	0
Musculo esquelético y Tejido conectivo				
Artralgia/Mialgia ^f	62	5	28	3
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del Apetito	54	7	18	1
Disminución del Peso	51	13	15	1
Deshidratación	9	2	2	1
Sistema Nervioso				
Cefalea	38	3	11	1
Disgeusia	18	0	3	0
Mareo	15	0,4	9	0
Renal y Urinario				
Proteinuria	34	11	3	0
Piel y tejido Subcutáneo				
Eritrodisestesia palmo-plantar	32	3	1	0
Rash ^g	21	0,4	3	0
Alopecia	12	0	5	0
Hiperqueratosis	7	0	2	0
Respiratorio, Torácico y Mediastinal				

PROYECTO DE PROSPECTO

000306

Disfonía	31	1	5	0
Tos	24	0	18	0
Epistaxis	12	0	1	0
Psiquiátrico				
Insomnio	12	0	3	0
Infecciones				
Infección del Tracto Urinario	11	1	5	0
Infección Dental y Oral ^h	10	1	1	0
Cardiaco				
Electrocardiograma QT prolongado	9	2	2	0

^a Incluidas Hipertensión, crisis hipertensiva, incremento en la tensión arterial diastólica, incremento en la tensión arterial.

^b Incluidas Estomatitis Aftosa, Estomatitis, Glositis, ulcera de boca e inflamación de la mucosa

^c Incluidas molestar abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal, molestar epigástrico y dolor gastrointestinal.

^d Incluidas dolor oral, Glosodinia, dolor bucofaríngeo incluidas astenia, fatiga y malestar.

^f Incluidas dolor del musculoesquelético, dolor de espalda, dolor en extremidades, artralgia y mialgia.

^g Incluidas rash muscular, rash masculopapular, rash generalizado y rash

PROYECTO DE PROSPECTO

600307

^h Incluidas gingivitis, infección oral, parotitis, pericoronitis, periodontitis, sialoadenitis, absceso dental e infección dental

Una reacción adversa clínicamente importante que se presentó ocurre con mayor frecuencia en pacientes tratados con Lenvatinib que en aquellos que recibieron placebo, pero con incidencia <5% fue embolia pulmonar (3% incluidos reportes fatales frente al 2%, respectivamente).

Alteraciones de laboratorio con una diferencia $\geq 2\%$ en eventos de Grado 3-4 y de mayor incidencia en los pacientes tratados con Lenvatinib son presentadas en la **Tabla 10**

Tabla 10 Alteraciones de laboratorio con una diferencia $\geq 2\%$ en eventos de grado 3-4 y de mayor incidencia en los pacientes tratados con Lenvatinib ^{a, b} en un Estudio Clínico 1 en CDT.

Alteraciones de Laboratorio	Lenvatinib 24 mg	Placebo
	Grado 3-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Bioquímica		
Hipocalcemia	9	2
Hipopotasemia	6	1
Aumento del Aspartato aminotransferasa (AST)	5	0
Aumento de alanina aminotransferasa (ALT)	4	0
Aumento de la lipasa	4	1
Aumento de creatinina	3	0
Hematología		
Trombocitopenia	2	0
^a Con, al menos, aumento de 1 grado desde el inicio. ^b El porcentaje de Alteraciones de Laboratorio se basa en el número de pacientes que tuvieron tanto una línea de base como al menos una medición de laboratorio posterior a la línea de base para cada parámetro. Lenvatinib (n=253 a 258), placebo (n=129 a 131).		

Además, ocurrieron las siguientes alteraciones de laboratorio (todos los grados) en más del 5 % de pacientes tratados con Lenvatinib y a una tasa que fue el doble o mayor que en los pacientes que recibieron placebo: hipoalbuminemia, aumento de fosfatasa alcalina, hipomagnesemia, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, hipercalcemia, hipercolesterolemia, aumento de amilasa sérica y hiperpotasemia.

Carcinoma de Células Renales

PROYECTO DE PROSPECTO

000308

La seguridad de Lenvatinib fue evaluada en un Estudio Clínico 3 en CCR, en el que los pacientes con carcinoma de células renales avanzados o metástasis no resecables (CCR), se asignaron al azar (1:1:1) Lenvatinib 18 mg una vez al día con everolimus 5 mg una vez al día (n=51), Lenvatinib 24 mg una vez al día (n=52) o everolimus 10mg una vez al día (n=50). (ver **Eficacia Clínica**).

Estos datos también incluyen a pacientes en la porción de aumento de la dosis del estudio que recibieron Lenvatinib con everolimus (n=11). La duración media del tratamiento fue 8,1 meses para Lenvatinib con everolimus. Entre los 62 pacientes que recibieron Lenvatinib con everolimus, la media en edad fue de 61 años, el 71% eran hombres y el 98% eran de raza blanca.

Las reacciones comunes más observadas en un grupo de pacientes ($\geq 30\%$) tratados con Lenvatinib y con everolimus fueron, en orden de la frecuencia decreciente fueron diarrea, fatiga, artralgia/mialgia, disminución del apetito, vómitos, náuseas, estomatitis/inflamación oral, hipertensión, edema periférico, tos, dolor abdominal, disnea, rash, disminución de peso, eventos hemorrágicos y proteinuria.

Las reacciones adversas severas más comunes fueron: insuficiencia renal (11%), deshidratación (10%), anemia (6%), trombocitopenia (5%), diarrea (5%), vómitos (5%) y disnea (5%).

Las reacciones adversas que llevaron a una reducción de dosis o interrupción del tratamiento en el 89% de los pacientes que recibieron Lenvatinib con everolimus. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) que resultaron en reducciones de la dosis de en el grupo tratado con Lenvatinib con everolimus fueron diarrea (21%), fatiga (8%), trombocitopenia (6%), vómitos (6%), náuseas (%) y proteinuria (5%).

La interrupción del tratamiento debido a una reacción adversa ocurrió en el 29% de los pacientes del grupo tratado con Lenvatinib con everolimus.

La tabla 3 presenta las reacciones adversas > 15% de los pacientes tratados con Lenvatinib con everolimus. El Estudio Clínico 3 no fue diseñado para demostrar una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de reacciones adversas para Lenvatinib en combinación con everolimus, en comparación con everolimus para cualquier reacción adversa específica que se enumere en la **Tabla 11**

Tabla 11: Reacciones adversas que ocurren en un 15% de pacientes tratados con Lenvatinib con everolimus en el Estudio Clínico 3 en CCR

	Lenvatinib 18 mg con Everolimus 5 mg	Everolimus 10 mg N=50

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO

600309

<u>Reacciones Adversas</u>	N=62		<u>Grado 1-4 (%)</u>	<u>Grado 3-4 (%)</u>
	<u>Grado 1-4 (%)</u>	<u>Grado 3-4 (%)</u>		
Endocrino				
Hipotiroidismo	24	0	2	0
Gastrointestinal				
Diarrea	81	19	34	2
Vómitos	48	7	12	0
Nauseas	45	5	16	0
Estomatitis/ Inflamación Oral ^a	44	2	50	4
Dolor Abdominal ^b	37	3	8	0
Dolor Bucal ^c	23	2	4	0
Dispepsia/Reflujo gástricoesófago	21	0	12	0
Constipación	16	0	18	0
General				
Fatiga ^d	73	18	40	2
Edema Periférico	42	2	20	0
Pirexia / Incremento de la temperatura del cuerpo	21	2	10	2
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	53	5	18	0
Disminución del peso	34	3	8	0
Musculo esquelético y Tejido Conectivo				
Artralgia/ Mialgia ^e	55	5	32	0
Dolor musculo esquelético de pecho	18	2	4	0
Sistema Nervioso				
Cefaleas	19	2	10	2
Psiquiátrico				
Insomnio	16	2	2	0
Renal y Urinario				
Proteinuria / Proteína presente en orina	31	8	14	2
Insuficiencia Renal ^f	18	10	12	2
Respiratorio, Torácico y Mediastinal				
Tos	37	0	30	0
Disnea/ Disnea de Esfuerzo	35	5	28	8

PROYECTO DE PROSPECTO

000310

Disfonía	<u>18</u>	<u>0</u>	<u>4</u>	<u>0</u>
Piel y Tejido Subcutáneo				
Rash ^g	<u>35</u>	<u>0</u>	<u>40</u>	<u>0</u>
Vascular				
Hipertensión/ incremento en la tensión arterial	<u>42</u>	<u>13</u>	<u>10</u>	<u>2</u>
Eventos Hemorrágico	<u>32</u>	<u>6</u>	<u>26</u>	<u>2</u>

^a Incluidas Estomatitis Aftosa, Inflamación gingival, Glositis y úlceras bucales

^b Incluidas Molestias abdominales, dolor gastrointestinal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal superior

^c Incluidas dolor gingival, glosodinia, dolor orofaríngeo

^d Incluidas astenia, fatiga, letargo y malestar

^e Incluidas artralgia, dolor de espalda, dolor de extremidades, dolor del músculo esquelético y mialgia

^f Incluidas aumento de creatinina en sangre, aumento de urea en sangre, descenso del clearance de creatinina, toxicidad de Nefropatía, insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, trastorno renal

^g Incluidas eritema, rash eritematosa, erupción genital, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción papular, erupción prurítica, erupción pustulosa, erupción séptica

^h Incluidas diarrea hemorrágica, epistaxis, hemorragia gástrica, hemartrosis, hematoma, hematuria, hemoptisis, hemorragia de labios, hematoma renal y hematocele escrotal.

En la tabla 12, alteraciones de laboratorio con una diferencia $\geq 3\%$ en eventos grado 3-4 en los pacientes tratados con Lenvatinib con everolimus.

Tabla 12: Alteraciones del laboratorio con una diferencia $\geq 3\%$ en eventos grado 3-4 en los pacientes tratados con Lenvatinib con everolimus^{a,b}, en el estudio 3 en CCR

Alteraciones del Laboratorio	Lenvatinib 18 mg con everolumis 5 mg	Everolimus 10 mg
	Grado 3-4 (%)	Grado 3-4 (%)
Bioquímica		
Hipertrigliceridemia	<u>18</u>	<u>18</u>
Incremento de lipasa	<u>13</u>	<u>12</u>
Hipercolesterolemia	<u>11</u>	<u>0</u>
Hiponatremia	<u>11</u>	<u>6</u>

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT

 Farm. Silvina A. Gosis
 M.N. 12151 M.P. 1606
 Directora Técnica

Página 311 de 395 S.A.

PROYECTO DE PROSPECTO

<u>Hipofosfatemia</u>	<u>11</u>	<u>6</u>
<u>Hiperpotasemia</u>	<u>6</u>	<u>2</u>
<u>Hipocalcemia</u>	<u>6</u>	<u>2</u>
<u>Hipopotasemia</u>	<u>6</u>	<u>2</u>
Aumento del Aspartato aminotransferasa (AST)	<u>3</u>	<u>0</u>
Aumento de alanina aminotransferasa (ALT)	<u>3</u>	<u>2</u>
<u>Incremento de la fosoatasa alcalina</u>	<u>3</u>	<u>0</u>
<u>Hiperglucemia</u>	<u>3</u>	<u>16</u>
<u>Incremento de la creatina quinasa</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
Hematología		
<u>Linfopenia</u>	<u>10</u>	<u>20</u>
<u>Anemia</u>	<u>8</u>	<u>16</u>
<u>Trombocitopenia</u>	<u>5</u>	<u>0</u>
^a Con, al menos, aumento de 1 grado desde el inicio. ^b El porcentaje de Alteraciones de Laboratorio se basa en el número de pacientes que tuvieron tanto una línea de base como al menos una medición de laboratorio posterior a la línea de base para cada parámetro. Lenvatinib con everolimus (n=62), everolimus (n=50).		

Carcinoma Hepatocelular

La seguridad de Lenvatinib fue evaluada en un Estudio Clínico 2 en CHC, aleatorizado (1:1) pacientes con carcinoma hepatocelular no reseccable (CHC) a Lenvatinib (n=476) o sorafenib (n=475) (ver **Eficacia clínica**). La dosis de Lenvatinib fue de 12 mg por vía oral una vez al día para los pacientes con un peso corporal inicial de ≥ 60 kg y 8 mg por vía oral una vez al día para los pacientes con Peso corporal basal < 60 kg. La dosis de sorafenib fue de 400 mg por vía oral dos veces al día. La duración del tratamiento fue de 6 meses o más en el 49% y el 32% de los pacientes en los grupos de Lenvatinib y sorafenib, respectivamente. Entre los 476 pacientes que recibieron Lenvatinib en el Estudio Clínico 2, la edad promedio fue de 63 años, 85% eran hombres, 28% eran de raza blancos y 70% eran raza asiática.

Las reacciones adversas más comunes observadas en los pacientes tratados con Lenvatinib fueron, en orden decreciente, hipertensión, fatiga, diarrea, disminución del apetito, artralgia/mialgia, pérdida de peso, dolor abdominal, síndrome de

PROYECTO DE PROSPECTO

000312

eritrodisestesia palmo-plantar, proteinuria, disfonía, eventos hemorrágicos, hipotiroidismo y náuseas.

Las reacciones adversas graves más comunes ($\geq 2\%$) en pacientes tratados con Lenvatinib fueron encefalopatía hepática (5%), insuficiencia hepática (3%), ascitis (3%) y disminución del apetito (2%).

Las reacciones adversas llevaron a una reducción o interrupción de la dosis en el 62% de los pacientes que recibieron Lenvatinib. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 5\%$) que resultaron en la reducción de la dosis o la interrupción de Lenvatinib fueron fatiga (9%), disminución del apetito (8%), diarrea (8%), proteinuria (7%), hipertensión (6%), y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (5%).

La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas ocurrió en el 20% del grupo de los pacientes tratado con Lenvatinib. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 1\%$) que resultaron en la interrupción de Lenvatinib fueron fatiga (1%), encefalopatía hepática (2%), hiperbilirrubinemia (1%) y falla hepática (1%).

La Tabla 5 resume las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron Lenvatinib en el Estudio Clínico 2. El Estudio Clínico 2 no se diseñó para demostrar una reducción estadísticamente significativa en las tasas de reacciones adversas para Lenvatinib, en comparación con sorafenib, para cualquier reacción adversa especificada en la Tabla 13.

Tabla 13: Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los pacientes que recibieron Lenvatinib en un Estudio Clínico 2 en CHC

Reacciones Adversas	Lenvatinib 8 mg / 12 mg N=476		Sorafenib 800 mg N=475	
	Grado 1-4	Grado 3-4	Grado 1-4	Grado 3-4
	(%)	(%)	(%)	(%)
Endocrino				
Hipotiroidismo ^a	21	0	3	0
Gastrointestinal				
Diarrea	39	4	46	4
Dolor Abdominal ^b	30	3	28	4
Nauseas	20	1	14	1
Vómitos	16	1	8	1
Constipación	16	1	11	0
Ascitis ^c	15	4	11	3
Estomatitis ^d	11	0,4	14	1
General				
Fatiga ^e	44	7	36	6

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT

 Farm. Silvina A. Gosis
 M.N. 12151 / M. 14606
 Oficina de Farmacia
 Laboratorio Varifarma S.A.

637313

PROYECTO DE PROSPECTO

Pirexia ^f	15	0	7	0,2
Edema Periférico	14	1	7	0,2
Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	34	5	27	1
Disminución del peso	31	8	22	3
Musculo esquelético y Tejido Conectivo				
Artralgia/ Mialgia ^g	31	1	20	2
Sistema Nervioso				
Cefaleas	10	1	8	0
Renal y Urinario				
Proteinuria ^h	26	6	12	2
Respiratorio, Torácico y Mediastinal				
Disfonía	24	0,2	12	0
Piel y Tejido Subcutáneo				
Eritrodisestesia palmo-plantar	27	3	52	11
Rash ⁱ	14	0	24	2
Vascular				
Hipertensión ^j	45	24	31	15
Eventos Hemorrágico ^k	23	4	15	4

^a Incluidas Hipotiroidismo, incremento de la hormona estimulante de tiroides (TSH) en la sangre

^b Incluidas molestias abdominales, dolor de espalda, sensibilidad abdominal, molestia epigástrica, dolor gastrointestinal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal superior

^c Incluidas ascitis y ascitis maligna
dolor gingival, glosodinia, dolor orofaríngeo

^d Incluidas úlceras aftosas, erosión gingival, ulceración gingival, glositis, úlceras bucales, ampollas en la mucosa bucal y estomatitis.

^e Incluidas astenia, fatiga, letargo y malestar.

^f Incluidas aumento de temperatura del cuerpo, pirexia

^g Incluidas artralgia, dolor de espalda, dolor de extremidad, dolor torácico musculoesquelético, malestar musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia

^h Incluidas proteinuria, incremento de proteínas en orina, presencia de proteínas en

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO

000314

orina

ⁱ Incluidas eritema, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, erupción genital, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papulosa, erupción prurítica, erupción pustulosa y erupciones.

^j Incluidas incremento de la presión arterial diastólica, hipertensión e hipertensión ortostática.

^k Incluidas todas las condiciones de hemorragia. Las condiciones de hemorragia que ocurrieron en 5 o más sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento incluyen: epistaxis, hematuria, sangrado gingival, hemoptisis, hemorragia por várices esofágicas, hemorragia hemorroidal, hemorragia bucal, hemorragia rectal y hemorragia gastrointestinal alta

Tabla 14: Alteraciones de Laboratorio con una diferencia $\geq 2\%$ en eventos grado 3-4 en los pacientes tratados con Lenvatinib^{a,b} en un Estudio Clínico 2 en CHC

Alteraciones del Laboratorio	Lenvatinib (%)	Sorafenib (%)
Bioquímica		
Incremento de GGT	17	20
Hiponatremia	15	9
Hiperbilirubinemia	13	10
Aumento del Aspartato aminotransferasa (AST)	12	18
Aumento de alanina aminotransferasa (ALT)	8	9
Incremento de la fosoatasa alcalina	7	5
Incremento de lipasa	6	17
Hipopotasemia	3	4
Hiperpotasemia	3	2
Descenso de Albumina	3	1
Incremento de la creatinina	2	2
Hematología		
Trombocitopenia	10	8
Linfopenia	8	9
Neutopenia	7	3
Anemia	4	5

^a Con, al menos, aumento de 1 grado desde el inicio.
^b El porcentaje de Alteraciones de Laboratorio se basa en el número de pacientes que

tuvieron tanto una línea de base como al menos una medición de laboratorio posterior a la línea de base para cada parámetro. Lenvatinib (n=278 a 470) y sorafenib (n=260 a 473).

Experiencia Postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de Lenvatinib. Debido que estas reacciones fueron reportadas voluntariamente por una población de incierto tamaño, no siempre se puede estimar de manera confiable la frecuencia o establecer una relación casual a la droga expuesta.

Gastrointestinal: pancreatitis, incremento de amilasa

General: problemas de cicatrización de heridas

Hepatobiliares: colecistitis

Renal y Urinario: Síndrome nefrótico

Vascular: disección aórtica



LENVATIB 030316
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras

PROYECTO DE PROSPECTO

SOBREDOSIS

Debido a la alta unión a proteína plasmática, no se espera que Lenvatinib sea dializable (ver FARMACOCINÉTICA). La muerte por disfunción multiorgánica ocurrió en un paciente que recibió una dosis única de Lenvatinib 120 mg por vía oral.

Síntomas y tratamiento

No hay ningún antídoto específico para tratar la sobredosis con lenvatinib. Si se sospecha una sobredosis, debe suspenderse el tratamiento con lenvatinib y administrarse un tratamiento complementario adecuado cuando sea necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777

Hospital Juan A. Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

CONSERVACIÓN

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12451 M.P. 14606
IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio Varifarma S.A.



VARIFARMA

Compromiso con la calidad

**LENVATIB
LENVATINIB 4 y 10 mg
Cápsulas Duras**

000317

PROYECTO DE PROSPECTO

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C. En su envase original para protegerlo de la humedad.

PRESENTACIONES

LENVATIB/LENVATINIB 4 y 10 mg, cápsulas duras. Envases conteniendo 30 cápsulas en blíster

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°

Elaborado en:

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar
Provincia de Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis – Farmacéutica


Farm. Silvina A. Gosis
IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-52028704- VARIFARMA - Prospectos - Certificado N58904

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 55 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.06 07:43:02 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.06 07:43:08 -03'00'

000318

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

LENVATIB LENVATINIB 4 y 10 mg Cápsulas duras

Leer todo este prospecto cuidadosamente antes de comenzar a tomar este medicamento porque contiene información importante para usted.

-Guarde este prospecto. Puede que necesite leerlo nuevamente.

-Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

-Este medicamento se le ha recetado a usted. No lo pase a otras personas. Puede dañarlos, incluso si los síntomas de enfermedad son iguales a los suyos.

-Si tiene efectos adversos, hable con su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto. Vea la sección 4.

Qué es lo que contiene este prospecto:

1. Qué es LENVATIB y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar LENVATIB
3. Cómo tomar LENVATIB
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo almacenar LENVATIB
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es LENVATIB y para qué se utiliza

LENVATIB posee el principio activo Lenvatinib.

LENVATIB es un medicamento recetado que se usa para tratar ciertos tipos de cáncer.

Se utiliza para tratar el cáncer de tiroides progresivo o avanzado en adultos cuando el tratamiento con yodo radiactivo no ha ayudado a detener la enfermedad.

Se utiliza en combinación con everolimus para tratar a pacientes con cáncer de riñón avanzado (carcinoma de células renales avanzado) cuando otros tratamientos (los llamados tratamientos dirigidos al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) no han ayudado a detener la enfermedad.

Se utiliza solo como el primer tratamiento para un tipo de cáncer de hígado llamado carcinoma hepatocelular (CHC) cuando no se puede extirpar mediante cirugía.

No se sabe si Lenvatib es seguro y eficaz en niños.

LENVATIB bloquea la acción de las proteínas llamadas receptores tirosina quinasas (RTKs), que están involucrados en el desarrollo de los vasos sanguíneos que suministran oxígeno y nutrientes a las células y las ayudan a crecer. Estas proteínas pueden estar presentes en grandes cantidades en las células cancerosas, y al bloquear su acción, LENVATIB puede reducir la velocidad a la que se

Farm. Silvia A. Gossio
IF-2019-5242511B-APN-DGA#ANMAT

Directora Técnica
Laboratorio Vanfarma S.A.

multiplican las células cancerosas y el tumor crece ayudando a cortar el suministro de sangre que el cáncer necesita.

2. Qué necesita saber antes de tomar LENVATIB

No tome LENVATIB:

- Si usted es alérgico al lenvatinib o a cualquier otro de los componentes de este medicamento (Ver sección 6)
- Si está amamantando (Ver sección Anticoncepción, embarazo y lactancia)

Antes de tomar LENVATIB, informe a su médico si usted:

- Presenta presión arterial alta
- Es una mujer en condiciones de quedar embarazada (Ver sección Anticoncepción, embarazo y lactancia)
- Presenta un historial de problemas cardíacos o accidentes cardiovasculares
- Presenta trastornos hepáticos o renales
- Ha sido sometido a alguna cirugía o radioterapia recientemente
- Se debe someter a una cirugía. Su médico puede considerar la suspensión de Lenvatib si se somete a cirugía mayor, dado que Lenvatib puede afectar la cicatrización de las heridas. El tratamiento con Lenvatib se puede reanudar una vez que se determine la adecuada cicatrización de las heridas.
- Es mayor de 75 años
- Pertenece a un grupo étnico que no sea blanco o asiático
- Pesa menos de 60 kg
- Presenta un historial de conductos anormales (conocido como fistula) entre diferentes órganos del cuerpo o desde un órgano hacia la piel

Antes de comenzar a tomar LENVATIB su médico puede realizarle análisis sanguíneos, por ejemplo, para controlar la presión sanguínea y la función hepática y renal así como para controlar si usted presenta bajos niveles en sangre de sal y elevados niveles de hormona estimulante de la tiroides. Su médico le informará sobre los resultados obtenidos en los análisis y evaluará si usted puede tomar LENVATIB. Usted puede necesitar un tratamiento adicional con otro medicamento, tomar una dosis menor de LENVATIB, o tomar recaudos extra frente a un riesgo elevado de efectos adversos.

Si usted no está seguro consulte con su médico antes de tomar LENVATIB.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de LENVATIB en niños y adolescentes. Se desconocen los efectos de LENVATIB en pacientes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y LENVATIB

Informe a su médico si usted está tomando, ha tomado recientemente o podría llegar a tomar cualquier otro medicamento.

Esto incluye preparado o medicamentos a base de hierbas sin recetas médicas.

Anticoncepción, embarazo y lactancia

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT
Escriba aquí el nombre del medicamento
M.N. 1210 N.P. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

Si usted está embarazada o amamantando o se encuentra en condiciones de quedar embarazada o planea quedar embarazada, consulte a su médico para asesorarse antes de ingerir este medicamento.

Si usted pudiese llegar a quedar embarazada, use métodos anticonceptivos eficaces mientras esté bajo tratamiento con este medicamento y durante al menos hasta un mes más una vez concluido el mismo. Dado que se desconoce si LENVATIB puede reducir el efecto de los anticonceptivos orales, si éste es su método anticonceptivo habitual, usted debería utilizar un método anticonceptivo de barrera adicional como ser el capuchón uterino o preservativo si mantiene relaciones sexuales durante el tratamiento con LENVATIB.

No tome LENVATIB si usted planea quedar embarazada durante el tratamiento. Esto puede dañar gravemente a su bebe.

Si usted queda embarazada mientras está bajo tratamiento con LENVATIB, comuníquese con su médico inmediatamente. Su médico le ayudará a decidir si debe continuar con el tratamiento.

No amamante si usted se encuentra bajo tratamiento con LENVATIB. Esto se debe a que el medicamento pasa a la leche materna y puede dañar gravemente al lactante.

Conducción y uso de máquinas

LENVATIB puede presentar efectos adversos que afecten la capacidad para conducir o para manejar máquinas. Evite conducir o utilizar maquinas si usted se siente mareado o cansado.

3. Cómo tomar LENVATIB

Siempre tome LENVATIB exactamente como su médico se lo ha indicado. Consulte a su médico si no está seguro.

Cantidad a tomar

Para Cáncer de células renales

La dosis diaria recomendada de Lenvatib es normalmente de 18 mg una vez al día (una cápsula de 10 mg y dos cápsulas de 4 mg) en combinación con un comprimido de 5 mg de everolimus una vez al día. • Si tiene problemas graves de hígado o riñón, la dosis recomendada de Lenvatib es de 10 mg una vez al día (una cápsula de 10 mg) en combinación con un comprimido de 5 mg de everolimus una vez al día.

Para Cáncer diferenciado de tiroides

La dosis recomendada de LENVATIB es generalmente de 24 mg por día (2 cápsulas de 10 mg y 1 cápsula de 4 mg)

Si usted presenta trastornos hepáticos o renales graves, la dosis recomendada es de 14 mg diarios (1 cápsula de 10 mg y 1 cápsula de 4 mg).

Para Cáncer hepatocelular

La dosis recomendada de LENVATIB depende del peso corporal al inicial por primera vez el tratamiento. La dosis es de manera habitual de 12 mg una vez al día (3 cápsulas de 4 mg) si pesa 60 kg o más y de 8 mg una vez al día (2 cápsulas de 4 mg) si pesa menos de 60 kg.

Su médico puede reducir su dosis si usted presenta efectos adversos.

Como tomar el medicamento

Usted puede tomar las cápsulas con o sin comida.

Trague las cápsulas enteras con agua.

000321

Tome las cápsulas diariamente a aproximadamente la misma hora.

Tiempo de toma de LENVATIB

Por lo general usted va a continuar con la ingesta de este medicamento en tanto y en cuanto usted observe mejorías.

Si toma una cantidad mayor de LENVATIB de la que debiera

Si usted toma una dosis de LENVATIB mayor a la debida comuníquese de inmediato con su médico. Lleve el envase del producto con usted.

Si usted se olvida de tomar LENVATIB

No tome una dosis doble (dos dosis juntas al mismo tiempo) para compensar la dosis olvidada. Lo que usted deba hacer si olvidó tomar su dosis va a depender del tiempo que falta para la toma de su próxima dosis.

Si faltan 12 horas o más para su próxima dosis: tome la dosis olvidada ni bien se acuerde. Luego tome la próxima dosis en el horario correspondiente.

Si faltan menos de 12 horas para su próxima dosis: saltee la dosis olvidada. Luego tome la próxima dosis en el horario correspondiente.

4. Posibles efectos adversos

Cómo todo medicamento, éste medicamento puede causar efectos adversos, aunque no todos los pacientes los tengan. LENVATIB puede causar efectos adversos graves.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos, usted puede requerir asistencia médica de urgencia:

Puede sentir un costado de su cuerpo entumecido o débil, fuertes dolores de cabeza, convulsiones, confusión, dificultad para hablar, cambios en la visión y mareos: estos pueden ser síntomas de un accidente cerebrovascular, sangrado cerebral, o algún efecto en su cerebro por un aumento severo en la presión sanguínea.

Puede sufrir dolor o presión en el pecho, dolores en brazos, espalda, cuello o mandíbula, con dificultades para respirar, un ritmo cardíaco acelerado o irregular, tos, presentar un color azulado en labios o dedos de las manos, cansancio severo: estos pueden ser síntomas de una insuficiencia cardíaca o un coágulo sanguíneo en pulmón.

Puede sufrir un fuerte dolor en el vientre (abdomen), este puede deberse a un orificio en la pared de su intestino o una fístula (un orificio en su intestino que se une con un pasaje en forma de tubo a otra parte de su cuerpo o a la piel).

Puede presentar deposiciones de color negro como alquitrán o con sangre o expectorar con sangre: estos pueden ser síntomas de un sangrado interno.

Puede presentar diarrea, sentirse y estar descompuesto: estos son efectos adversos muy comunes que pueden ser graves si causan una deshidratación que puede derivar en fallas renales. Su médico puede recetarle algún medicamento para reducir estos efectos adversos.

Comuníquese en forma inmediata con su médico si observa alguno de los efectos adversos descriptos precedentemente.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy comunes (puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

Farm. Silvina A. Gosis
Méd. 2700, N.º 1506
Directora Técnica
Laboratorio Verifarma S.A.

000329

- Presión sanguínea elevada o baja
- Pérdida de apetito o de peso
- Estar y sentirse descompuesto, constipación, diarrea, dolor abdominal, indigestión
- Mucho cansancio y debilidad
- Voz ronca
- Hinchazón de piernas
- Erupción
- Boca seca, áspera o inflamada, sensación de gusto raro.
- Dolor articular o muscular
- Sensación de mareo
- Pérdida de cabello
- Sangrado (con mayor frecuencia un sangrado de nariz, pero asimismo otro tipo de sangrado como ser sangre en la orina, hematomas, sangrado de encías o pared intestinal)
- Dificultad para dormir
- Cambios en los valores de proteínas en análisis de orina (elevados) e infecciones urinarios (aumento en la frecuencia de orinar y dolor al hacerlo)
- Dolor de cabeza y de espalda
- Enrojecimiento, molestia e inflamación de la piel en manos y pies (síndrome de mano-pie)
- Cambios en los niveles de potasio en análisis de sangre (bajos) y en los niveles de calcio (bajos) colesterol (altos) y hormona estimulante de la tiroides (altos) de los análisis de sangre.
- Déficit de hormonas tiroideas ([hipotiroidismo] cansancio, aumento de peso, estreñimiento, sensación de frío, piel seca).
- Bajo número de plaquetas en sangre que puede derivar en hematomas y dificultad para cicatrizar heridas.

Comunes (puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Pérdida de fluidos corporales (deshidratación)
- Palpitaciones
- Piel seca, engrosamiento y picazón de la piel
- Sensación de hinchazón o exceso de gases en el intestino
- Trastornos cardíacos, coágulos sanguíneos en el pulmón (dificultad para respirar, dolor de pecho) o en otro órgano
- No sentirse bien
- Accidente cerebrovascular
- Fístula anal (un pequeño canal que se forma entre el ano y la piel circundante)
-
- Cambios en los resultados de los análisis de sangre para enzimas hepáticas, glóbulos blancos (bajos), magnesio en sangre (bajo). Cambios en los resultados de los análisis de sangre con relación a la función renal y fallas renales
- Aumento en los valores de la lipasa y la amilasa (enzimas que intervienen en la digestión).

Raros (puede afectar a 1 de cada 100 pacientes)

- Infección dolorosa o irritación cerca del ano

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT
Farm. Silvestre A. Goscis
M.M. 1.100 P.P. 1.000
Dirección Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

039323

- Un mini-accidente cerebrovascular
- Daño hepático
- Dolor fuerte en la parte superior izquierda del vientre (abdomen) que puede presentarse con fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos
- Inflamación del páncreas.
- Problemas de cicatrización de las heridas
- Dolor de espalda, pecho o abdomen intenso asociado a la rotura de la pared aórtica y hemorragia interna.

Desconocidos (los siguientes efectos adversos han sido informados desde que comenzó a comercializarse lenvatinib, pero se desconoce la frecuencia con la que dichos efectos ocurran)

Otros tipos de fístulas (una conexión anormal entre diferentes órganos en el cuerpo o desde un órgano hacia la piel y una estructura subyacente como ser la garganta y la tráquea). Los síntomas dependerán del sitio en donde esté localizada la fístula.

Comuníquese con su médico si usted experimenta algún síntoma nuevo o inusual como ser tos al momento de tragar.

Informe de efectos adversos

Si tiene alguno de estos efectos adversos, informe a su médico. Este incluye también cualquier efecto adverso que no figure en este prospecto. Usted también puede reportar efectos adversos directamente. Con este reporte usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la
Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”

5. Cómo almacenar LENVATIB

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

-No utilice LENVATIB después de la fecha de vencimiento que se indica en el envase y el estuche.
La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

Guarde este medicamento en su envase original.

-Las cápsulas que no va usar, no los ponga en aguas residuales o basura doméstica. Pregúntele a su médico como deshacerse del medicamento que no necesita. Esto lo ayudará a proteger el medio ambiente.

-Conservar a temperatura inferior a 30°C, en su envase original para protegerlo de la humedad.

6. Contenido del envase e información adicional

Qué contiene LENVATIB

La sustancia activa es LENVATINIB. Cada cápsula contiene, según su presentación:

IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT

Farm. Silvina A. Gosis
M.N. 12151 / M.R. 14606
Directora Técnica

Laboratorio Varifarma S.A.

Página 324 de 395

000024

4 mg de Lenvatinib (Lenvatinib mesilato 4,90 mg)

10 mg de Lenvatinib (Lenvatinib Mesilato 12,25 mg)

Los demás componentes son: carbonato de calcio liviano, celulosa microcristalina pH 101, dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, manitol (polvo), talco USP.

La cápsula dura contiene: hipromelosa, carragenina, cloruro de potasio, dióxido de titanio.

Presentación: envases conteniendo 30 cápsulas en blíster.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"


Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 58904

Elaborado en: Laboratorio Varifarma S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK) – Buenos Aires – Argentina

Directora Técnica: Silvina Gosis – Farmacéutica


Farm. Silvina A. Gosis
IF-2019-52425113-APN-DGA#ANMAT
Laboratorio Varifarma S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-52028704- VARIFARMA - inf pacientes - Certificado N58904

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.06 07:43:27 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.06 07:43:28 -03'00'